

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 715 402

②1 N° d'enregistrement national : **94 00042**

⑤1 Int Cl⁶ : C 07 D 233/66, 235/02, A 61 K 31/415

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 05.01.94.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : 28.07.95 Bulletin 95/30.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule.*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : *ROUSSEL UCLAF Société Anonyme
à Directoire et Conseil de Surveillance — FR.*

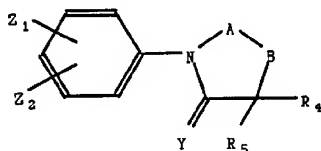
⑦2 Inventeur(s) : Clausssner André, Goubet François et
Deutsch Jean.

⑦3 Titulaire(s) :

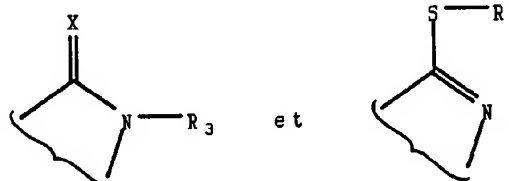
⑦4 Mandataire : Roussel Uclaf Vieillefosse Jean-Claude.

⑤4 Nouvelles phénylimidazolines éventuellement substituées, leur procédé et des intermédiaires de prépara-
tion, leur application comme médicaments et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

⑤7 L'invention a notamment pour objet les produits de for-
mule générale (I):



(I)



dans laquelle:

Z₁ et Z₂ identiques ou différents représentent cyano, ni-
tro, halogène, trifluorométhyle ou carboxy libre estérifié ou
salifié,
le groupement -A-B- est choisi parmi les radicaux

dans lesquels X représente oxygène ou soufre et R₃ est
choisi parmi les radicaux suivants:

- hydrogène,
- alkyle, alkényle, alkynyle, aryle ou aryl-alkyle, ces radi-
caux étant éventuellement substitués;
- Y représente oxygène ou soufre ou NH,

R₁ et R₂ identiques ou différents représentent notamment
alkyle substitué par hydroxyle, à l'exception des produits
dans lesquels R₁ et R₂ identiques ou différents, représen-
tent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1
à 12 atomes de carbone éventuellement substitué par un
ou plusieurs atomes d'halogène.

FR 2 715 402 - A1



La présente invention concerne de nouvelles phénylimidazolidines éventuellement substituées, leur procédé et des intermédiaires de préparation, leur application comme médicaments et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

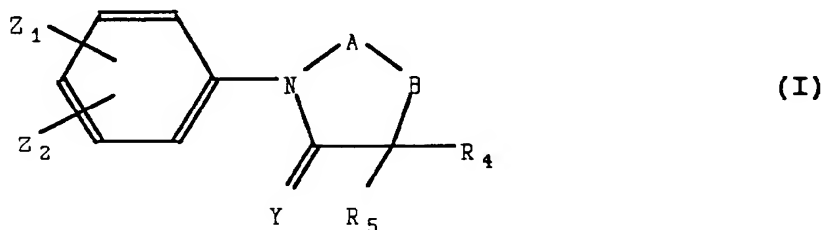
5 Dans la demande japonaise J 48087030 sont décrites des 3-phényl 2-thiohydantoïnes qui sont présentées comme inhibant la germination de certaines plantes.

Dans le brevet français 2.329.276 sont décrites des imidazolidines qui sont présentées comme possédant une activité antiandrogène. Les produits de ce brevet sont cependant
10 différents des produits de la présente demande de brevet.

La présente invention a donc pour objet

a) les produits de formule générale (I) :

15



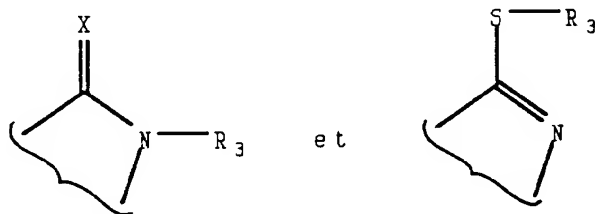
20

dans laquelle :

Z_1 et Z_2 identiques ou différents représentent un radical cyano, nitro, un atome d'halogène, un radical trifluorométhyle ou un radical carboxy libre estérifié, amidifié ou
25 salifié,

le groupement -A-B- est choisi parmi les radicaux

30

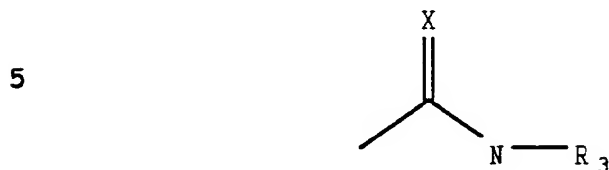


35 dans lesquels X représente un atome d'oxygène ou de soufre et R_3 est choisi parmi les radicaux suivants :

- un atome d'hydrogène,
- les radicaux alkyle, alkényle, alkynyle, aryle ou aryl-

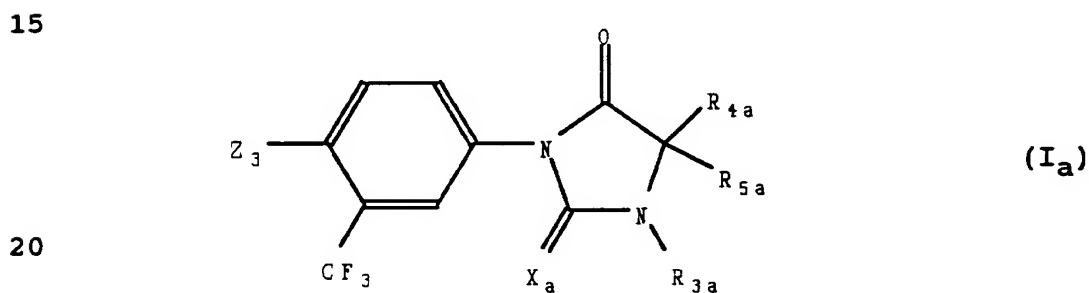
alkyle ayant au plus 12 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les radicaux hydroxy éventuellement estérifié, éthérifié ou protégé, halogène, mercapto, cyano, acyle ou
5 acyloxy ayant au plus 7 atomes de carbone, S-aryle éventuellement substitué, dans lequel l'atome de soufre est éventuellement oxydé sous forme de sulfoxyde ou de sulfone, carboxy libre, estérifié, amidifié ou salifié, amino, mono ou dialkylamino ou un radical cyclique comprenant 3 à 6 chaînons
10 et renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes de soufre, d'oxygène ou d'azote, les radicaux alkyle, alkényle ou alkynyle étant de plus éventuellement interrompus par un ou plusieurs atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre éventuellement oxydé sous forme de
15 sulfoxyde ou de sulfone,
les radicaux aryle et aralkyle étant de plus éventuellement substitués par un radical alkyle, alkényle ou alkynyle, alkoxy, alkényloxy, alkynyloxy ou trifluorométhyle,
Y représente un atome d'oxygène ou de soufre ou un radical
20 NH,
R₄ et R₅ identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène, le radical hydro-
25 xyle éventuellement estérifié, éthérifié ou protégé, les radicaux phénylthio et alkylthio linéaire ou ramifié renfermant au plus 8 atomes de carbone, les radicaux phénylthio et alkylthio, dans lesquels l'atome de soufre peut être oxydé en sulfoxyde ou sulfone, étant éventuellement substitués par un
30 ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, le radical hydroxyle éventuellement estérifié, éthérifié ou protégé, le radical carboxy libre, estérifié, amidifié ou salifié, amino, mono ou dialkylamino, à l'exception des produits dans lesquels R₄ et R₅ identiques ou différents, représentent
35 un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène et ceux dans lesquels l'un de R₄ ou R₅ représente un radical méthyle et l'autre représente un

radical hydroxyméthyle, Y représente un atome d'oxygène ou un radical NH, le groupement -A-B- représente le radical



dans lequel X représente un atome d'oxygène et R₃ représente un atome d'hydrogène, Z₁ en position 4 représente un radical nitro et Z₂ en position 3 représente un radical trifluorométhyle,

b) les produits de formule (I_a) :



dans laquelle Z₃ représente un radical cyano ou nitro, R_{3a} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié, renfermant au plus 4 atomes de carbone, éventuellement substitué par un atome de fluor ou un radical cyano,

R_{4a} et R_{5a} sont tels que l'un représente un radical méthyle et l'autre représente un radical méthyle substitué par un atome de fluor ou bien R_{4a} et R_{5a} identiques représentent un radical méthyle substitué par un atome de fluor, ou bien R_{4a} et R_{5a} forment avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un radical cyclopentyle,

X_a représente un atome de soufre ou d'oxygène, à l'exception du produit dans lequel Z₃ représente un radical cyano, X_a représente un atome de soufre, R_{3a} représente un radical méthyle et R_{4a} et R_{5a} forment avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un radical cyclopentyle,

et c) les produits suivants :

- 3-(4-cyano 3-(trifluorométhyl) phényl) 5,5-diméthyl 2,4-dioxo 1-imidazolidinacétonitrile,

- 4-(4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-(2-fluoroéthyl) 1-imidazolidi-
5 nyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,

- 4-(4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-(2,2,2-trifluoroéthyl) 1-imida-
zolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,

- 4-(4,4-diméthyl 3-(2-fluoroéthyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imida-
zolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,

10 les dits produits de formules (I) et (I_a) et produits cités
ci-dessus étant sous toutes les formes isomères racémiques,
énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les
sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou
avec les bases minérales et organiques desdits produits de
15 formules (I) et (I_a) et ci-dessus.

Pour la définition des substituants indiqués ci-dessus
et dans ce qui suit, les définitions utilisées peuvent avoir
les valeurs suivantes :

Par alkyle ayant au plus 12 atomes de carbone on entend
20 par exemple les valeurs méthyle, éthyle, propyle, isopropyle,
butyle, isobutyle, sec-butyle, tert-butyle, pentyle, isopen-
tyle, sec-pentyle, tert-pentyle, néo-pentyle, hexyle,
isohexyle, sec-hexyle, tert-hexyle, heptyle, octyle, décyle,
undécyle, dodécyle, linéaires ou ramifiés.

25 On préfère les radicaux alkyle ayant au plus 4 atomes de
carbone et notamment les radicaux méthyle, éthyle, propyle,
isopropyle.

Par alkényle ayant au plus 12 et préférentiellement 4
atomes de carbone on entend par exemple les valeurs suivantes
30 vinyle, allyle, 1-propényle, butényle, pentényle, hexenyle.

Parmi les valeurs alkényle, on préfère les valeurs
allyle ou butényle.

Par alkynyle ayant au plus 12 et préférentiellement 4
atomes de carbone on entend par exemple les valeurs suivantes
35 éthyne, propargyle, butynyle, pentynyle ou hexynyle.

Parmi les valeurs alkynyle, on préfère la valeur
propargyle.

Par aryle on entend les radicaux aryles carbocycliques

tels que phényle ou naphtyle ou les aryles hétérocycliques monocycliques à 5 ou 6 chaînons ou constitué de cycles condensés, comportant un ou plusieurs hétéroatomes choisis de préférence parmi l'oxygène, le soufre et l'azote. Parmi les
5 aryles hétérocycliques à 5 chaînons on peut citer les radicaux furyle, thiényle, pyrrolyle, thiazolyle, oxazolyle, imidazolyle, thiadiazolyle, pyrazolyle, isoxazolyle, tétrazolyle.

Parmi les aryles hétérocycliques à 6 chaînons on peut citer
10 les radicaux pyridyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, pyrazinyle.

Parmi les radicaux aryles condensés on peut citer les radicaux indolyle, benzofurannyle, benzothiényle, quinoléïnyle.

On préfère les radicaux phényle, tétrazolyle et pyri-
15 dyle.

Par arylalkyle on entend les radicaux résultant de la combinaison des radicaux alkyle et des radicaux aryle cités ci-dessus.

On préfère les radicaux benzyle, phényléthyle, pyridyl-
20 méthyle, pyridyléthyle ou tétrazolylméthyle.

Par halogène, on entend bien entendu, les atomes de fluor, de chlore, de brome ou d'iode.

On préfère les atomes de fluor, de chlore ou de brome.

Comme exemples particuliers de radicaux alkyle substitués par un ou plusieurs halogènes, on peut citer les radicaux monofluoro, chloro, bromo ou iodométhyle, difluoro, dichloro ou dibromométhyle et trifluorométhyle.
25

Comme exemples particuliers de radicaux aryles ou aralkyles substitués, on peut citer ceux dans lesquels le radical
30 phényle est substitué en position para, par un atome de fluor ou par un radical méthoxy ou trifluorométhyle.

Par radical acyle, on entend de préférence un radical ayant au plus 7 atomes de carbone tel que le radical acétyle, propionyle, butyryle ou benzoyle, mais peut également représen-
35 ter un radical valéryle, hexanoyle, acryloyle, crotonoyle ou carbamoyle : on peut également citer le radical formyle.

Par radical acyloxy, on entend les radicaux dans lesquels les radicaux acyle ont la signification indiquée ci-

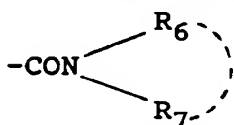
dessus et par exemple les radicaux acétoxy ou propionyloxy.

Par carboxy estérifié on entend par exemple les radicaux tels que les radicaux alkyloxy-carbonyle par exemple méthoxy-carbonyle, éthoxycarbonyle, propoxycarbonyle, butyl ou tert-
5 butyloxy-carbonyle.

On peut également citer des radicaux formés avec les restes esters facilement clivables tels que les radicaux méthoxyméthyle, éthoxyméthyle ; les radicaux acyloxyalkyle tels que pivaloyloxy-méthyle, pivaloyloxyéthyle, acétoxy-
10 méthyle ou acétoxyéthyle ; les radicaux alkyloxy-carbonyloxy alkyle tels que les radicaux méthoxycarbonyloxy méthyle ou éthyle, les radicaux isopropyloxy-carbonyloxy méthyle ou éthyle.

Une liste de tels radicaux esters peut-être trouvée par
15 exemple dans le brevet européen EP 0 034 536.

Par carboxy amidifié on entend les groupes du type

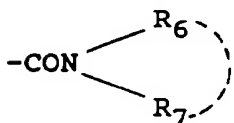


dans lesquels les radicaux R_6 et R_7 identiques

20 ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone tels que les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle ou tert-butyle.

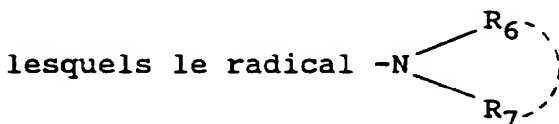
Dans les groupes

25



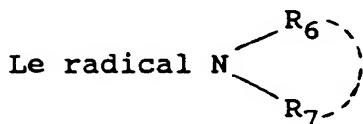
définis ci-dessus, on préfère ceux dans

30



représente le radical

amino, mono ou diméthylamino.



peut également représenter un

35 hétérocycle qui peut ou non comporter un hétéroatome supplémentaire. On peut citer les radicaux pyrrolyle, imidazolyle, indolyle, pipéridino, morpholino, pipérazinyle. On préfère les radicaux pipéridino, ou morpholino.

Par carboxy salifié on entend les sels formés par exemple avec un équivalent de sodium, de potassium, de lithium, de calcium, de magnésium ou d'ammonium. On peut également citer les sels formés avec les bases organiques
5 telles que la méthylamine, la propylamine, la triméthylamine, la diéthylamine, la triéthylamine.

On préfère le sel de sodium.

Par radical alkylamino on entend de préférence les radicaux dans lesquels l'alkyle comprend au plus 4 atomes de
10 carbone. On peut citer les radicaux méthylamino, éthylamino, propylamino ou butyl (linéaire ou ramifié), amino.

De même, par radical dialkylamino on entend de préférence les radicaux dans lesquels l'alkyle comprend au plus 4 atomes de carbone. On peut citer par exemple les radicaux
15 diméthylamino, diéthylamino, méthyléthylamino.

Par radical hétérocyclique renfermant un ou plusieurs hétéroatomes, on entend par exemple les radicaux monocycliques, hétérocycliques saturés tels que les radicaux oxirany-
nyle, oxolannyle, dioxolannyle, pyrrolidinyle, imidazolidi-
20 nyle, pyrazolidinyle, pipéridyle, pipérazinyle ou morpholi-
nyle.

Par radicaux alkyle, alkényle, ou alkynyle éventuellement interrompus par un hétéroatome choisis parmi les atomes de soufre, d'oxygène ou d'azote, on entend les radicaux
25 comprenant un ou plusieurs de ces atomes, identiques ou différents dans leur structure, ces hétéroatomes ne pouvant évidemment pas être situés à l'extrémité du radical. On peut citer par exemple les radicaux alkoxyalkyle tels que méthoxy-
méthyle ou méthoxyéthyle ou encore les radicaux alkoxy
30 alkoxyalkyle tels que méthoxyéthoxyméthyle.

Par radical hydroxyle estérifié, éthérifié ou protégé, on entend respectivement les radicaux
-O-C- α_1 , α_2 -O- α_3 ou -O-P,

|

35 O

formés à partir d'un radical hydroxyle -OH, selon les méthodes usuelles connues de l'homme du métier et dans lesquels P représente un groupement protecteur,

α_1 , α_2 et α_3 représentent notamment un radical alkyle, akényle, alkynyle, aryle ou arylalkyle, ayant au plus 12 atomes de carbone et éventuellement substitués ainsi qu'il est défini ci-dessus notamment pour R_3 .

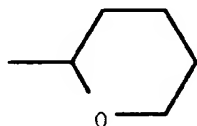
5 Des exemples de groupement protecteur P, ainsi que la formation du radical hydroxyle protégé, sont donnés notamment dans le livre usuel de l'homme du métier : Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene, Harvard University, imprimé en 1981 par Wiley-Interscience Publishers, John Wiley
10 & Sons.

Le groupement de protection du radical hydroxyle que peut représenter P, peut être choisi dans la liste ci-dessous :

par exemple formyle, acétyle, chloroacétyle, bromoacétyle,
15 dichloroacétyle, trichloroacétyle, trifluoroacétyle, méthoxyacétyle, phénoxyacétyle, benzoyle, benzoylformyle, p-nitrobenzoyle. On peut citer également les groupements éthoxycarbonyle, méthoxycarbonyle, propoxycarbonyle, $\beta\beta\beta$ -trichloroéthoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, tert-butoxycarbonyle,
20 1-cyclo propyléthoxycarbonyle, tétrahydropyrannyle, tétrahydrothiopyrannyle, méthoxytétrahydropyrannyle, trityle, benzylole, 4-méthoxybenzyle, benzhydryle, trichloroéthyle, 1-méthyl 1-méthoxyéthyle, phtaloyle, propionyle, butyryle, isobutyryle, valéryle, isovaléryle, oxalyle, succinyle et pivaloyle,
25 phénylacétyle, phénylpropionyle, mésyle, chlorobenzoyle, para-nitrobenzoyle, para-tert-butylbenzoyle, caprylyle, acryloyle, méthylcarbamoyle, phénylcarbamoyle, naphtylcarbamoyle.

P peut notamment représenter le radical

30



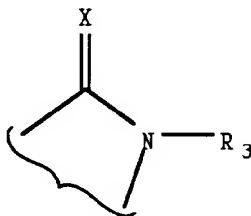
ou encore un dérivé du silicium tel que triméthylsilyle.

35 Lorsque les produits de formules (I) et (I_a) telles que définies ci-dessus comportent un radical amino salifiable par un acide il est bien entendu que ces sels d'acides font également partie de l'invention. On peut citer les sels

formés avec les acides chlorhydrique ou méthanesulfonique par exemple.

L'invention a notamment pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, dans laquelle Z_1 et Z_2 représentent un radical trifluorométhyle, nitro ou cyano, Y représente un atome d'oxygène ou un radical NH, le groupement -A-B- représente le radical :

10

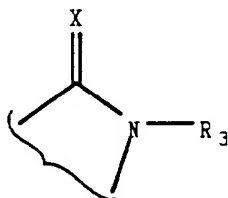


dans lequel X représente un atome d'oxygène ou de soufre, R₃ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié, renfermant au plus 6 atomes de carbone, éventuellement interrompu par un ou plusieurs atomes d'oxygène ou de soufre, un radical phényle ou pyridyle, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, le radical phényle, hydroxyle éventuellement estérifié, étherifié ou protégé, alkoxy, cyano, trifluorométhyle, hydroxyalkyle, carboxy libre, estérifié, amidifié ou salifié, amino, mono ou dialkylamino, l'atome d'azote du radical pyridyle étant éventuellement oxydé, R₄ et R₅ représentent un radical alkyle, linéaire ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux hydroxyle éventuellement estérifié, étherifié ou protégé, les atomes d'halogène et les radicaux alkylthio et phénylthio eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et le radical hydroxyle, les dits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques

desdits produits de formule (I).

Parmi ces produits, l'invention a particulièrement pour objet les produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, dans laquelle Z_1 et Z_2 représentent un radical trifluorométhyle, nitro ou cyano, Y représente un atome d'oxygène ou un radical NH, le groupement -A-B- représente le groupement :

10



dans lequel X représente un atome d'oxygène ou de soufre, R_3 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et le radical hydroxyle éventuellement estérifié, éthérifié ou protégé, carboxyle libre, estérifié, amidifié ou salifié et cyano, le radical alkyl étant éventuellement interrompu par un ou plusieurs atomes d'oxygène ou de soufre,

R_4 et R_5 représentent un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi le radical hydroxyle éventuellement estérifié, éthérifié ou protégé, les atomes d'halogène et les radicaux alkylthio et phénylthio eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et le radical hydroxyle,

les dits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

Parmi ces produits, l'invention a plus particulièrement pour objet les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus, dans laquelle Y représente un atome d'oxygène ou un radical NH, Z_2 en position 3 représente un radical trifluorométhyle et Z_1 en position 4 représente un radical cyano ou nitro,

X représente un atome d'oxygène ou de soufre,

R₃ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant au plus 4 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène ou

5 le radical cyano,

R₄ et R₅ identiques ou différents représentent un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical hydroxyle libre, estérifié, éthérifié ou protégé, un atome d'halogène,

10 ou un radical phénylthio éventuellement substitué par un atome d'halogène ou un radical hydroxyle libre, estérifié, éthérifié ou protégé,

les dits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

Parmi les produits préférés de l'invention, on peut citer plus précisément les produits de formule (I) telle que
20 définie ci-dessus dont les noms suivent :

- 2-(trifluorométhyl) 4-(4-(hydroxyméthyl) 4-méthyl 2,5-dioxo 1-imidazolidinyl) benzonitrile,

- 4-(3,4-diméthyl) 4-(hydroxyméthyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,

25 - 2-(trifluorométhyl) 4-(4-(hydroxyméthyl) 3,4-diméthyl 2,5-dioxo 1-imidazolidinyl) benzonitrile,

- 4-(2,5-dioxo 3-(2-fluoroéthyl) 4-(hydroxyméthyl) 4-méthyl 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,

- 1,5-diméthyl 5-(hydroxyméthyl) 3-(4-nitro 3-(trifluoro-
30 méthyl) phényl) 2,4-imidazolidinedione,

les dits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques

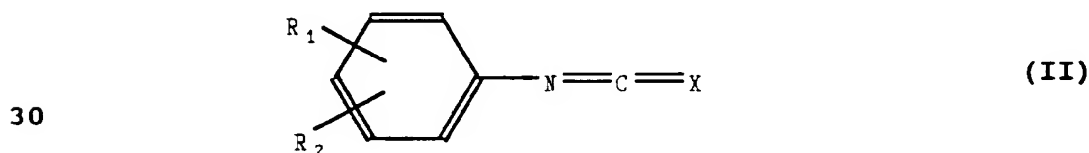
35 desdits produits de formule (I).

L'invention a également tout particulièrement pour objet les produits de formule (I_a) telle que définie ci-dessus, dont les noms suivent :

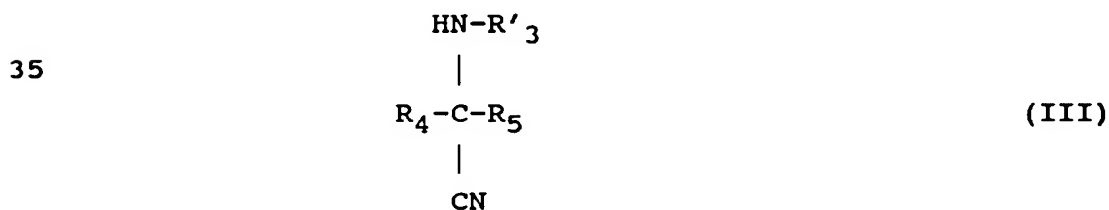
- 4-(4-(fluorométhyl) 3,4-diméthyl) 2,5-dioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
 - 4-(3,4-diméthyl) 4-(fluorométhyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
 - 5 - 4-(2,5-dioxo 3-(2-fluoroéthyl) 4-(fluorométhyl) 4-méthyl 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
 - 4-(2,4-dioxo 1,3-diazaspiro(4.4)nonan-3-yl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
 - 4-(2,4-dioxo 1-(2-fluoroéthyl) 1,3-diazaspiro(4.4)nonan-3-yl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
 - 10 - 1,5-diméthyl 5-(fluorométhyl) 3-(4-nitro 3-(trifluorométhyl) phényle) 2,4-imidazolidinedione,
 - 3-(4-cyano 3-(trifluorométhyl) phényle) 2,4-dioxo 5-(fluorométhyl) 5-méthyl 1-imidazolidinacétonitrile,
 - 15 - 4-(4,4-bis-(fluorométhyl) 3-méthyl 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
- les dits produits de formule (I_a) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I_a).

L'invention a aussi pour objet un procédé de préparation des produits de formules (I), (I_a) et produits cités tels que définis ci-dessus caractérisé en ce que :

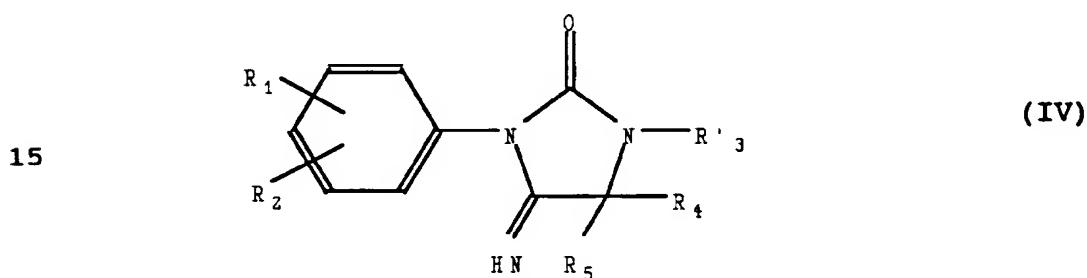
- 25 soit l'on fait agir en présence d'une base tertiaire un produit de formule (II) :



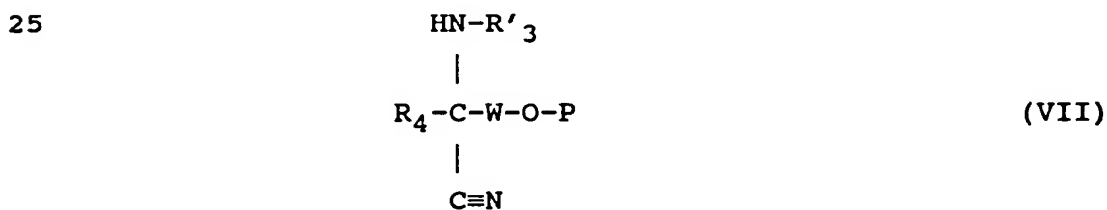
dans laquelle R₁, R₂ et X ont la signification indiquée ci-dessus, avec un produit de formule (III) :



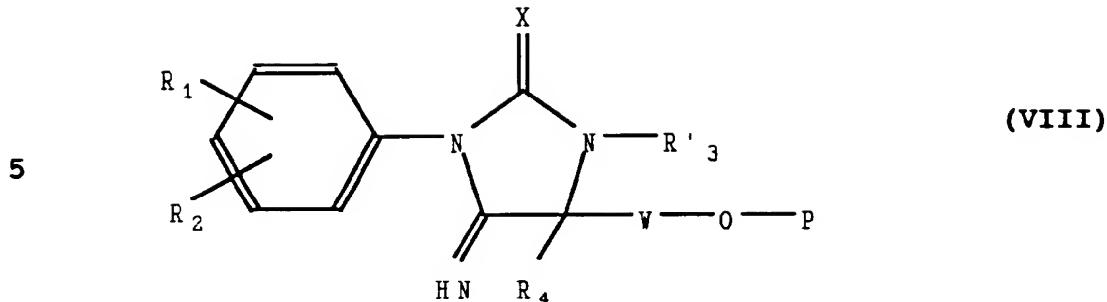
dans laquelle R_4 et R_5 ont la signification indiquée ci-dessus et R'_3 a les valeurs indiquées ci-dessus pour R_3 dans lequel les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées et étant entendu que R_4 et R_5 ne représentent pas simultanément un radical méthyle et que si R_1 représente un radical NO_2 en position 4, R_2 représente un radical CF_3 en position 3, X représente un atome d'oxygène et R'_3 représente un atome d'hydrogène, alors l'un de R_4 ou R_5 ne représente pas un radical CH_3 et l'autre un radical CH_2OH ,
 10 pour obtenir un produit de formule (IV) :



dans laquelle R_1 , R_2 , X , R'_3 , R_4 et R_5 ont la signification
 20 précédente,
soit l'on fait agir en présence d'une base tertiaire le produit de formule (II), tel que défini ci-dessus, avec un produit de formule (VII) :



dans laquelle W a la signification indiquée ci-dessus pour R_5 à l'exception de l'atome d'hydrogène et un radical alkyle substitué par un radical hydroxyle libre, estérifié, éthérifié ou protégé et P représente un groupement protecteur de OH
 35 ou un radical tel que $-\text{O-P}$ représente un radical hydroxyle éthérifié et R'_3 et R_4 ont la signification indiquée ci-dessus, pour obtenir un produit de formule (VIII) :



dans laquelle X, R₁, R₂, R'₃, R₄, W et P ont la signification
10 indiquée ci-dessus,

produit de formule (VIII) dont si nécessaire et si désiré,
l'on peut libérer de OP le radical OH que l'on peut alors si
nécessaire et si désiré, estérifier ou transformer en radical
halogène,

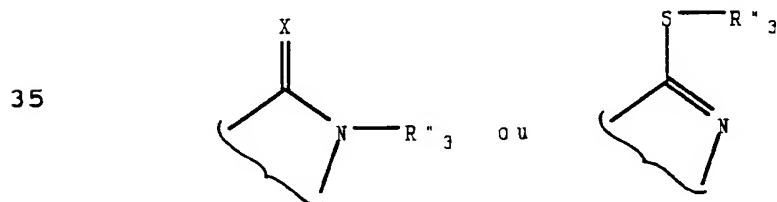
15 produits de formules (IV) et (VIII) que, si nécessaire ou si
désiré l'on soumet à l'une quelconque ou plusieurs des réac-
tions suivantes, dans un ordre quelconque :

a) réaction d'élimination des éventuels groupements protec-
teurs que peut porter R'₃ ;

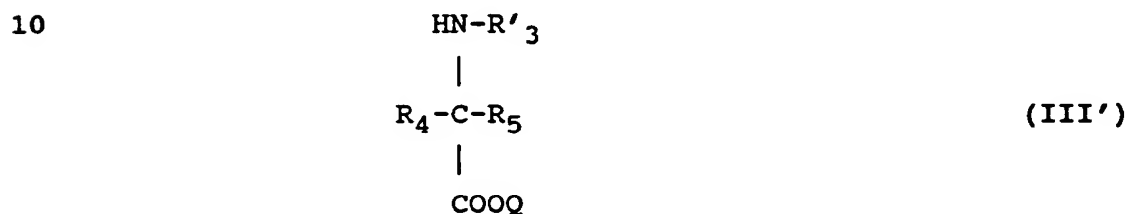
20 b) réaction d'hydrolyse du groupement >C=NH en fonction
carbonyle et le cas échéant transformation du groupement >C=S
en groupement >C=O ;

c) réaction de transformation du ou des groupements >C=O en
groupement >C=S ;

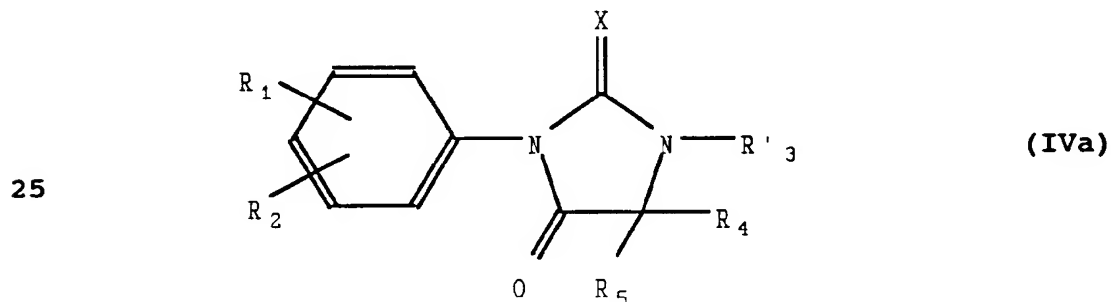
25 d) action sur les produits de formule (IV) ou (VIII) dans la-
quelle R'₃ représente un atome d'hydrogène, et après hydro-
lyse du groupement >C=NH en fonction carbonyle d'un réactif
de formule Hal-R''₃ dans laquelle R''₃ a les valeurs de R'₃ à
l'exception de la valeur hydrogène et Hal représente un atome
30 d'halogène pour obtenir des produits de formules (I), (I_a) et
produits cités tels que définis ci-dessus, dans laquelle le
groupement -A-B- représente le groupement



dans lesquels R''_3 a la signification indiquée précédemment puis, si désiré, action sur ces produits, d'un agent d'élimination des éventuels groupements protecteurs que peut porter R''_3 ou le cas échéant, action d'un agent d'estérification, d'amidification ou de salification, soit l'on fait agir en présence d'une base tertiaire un produit de formule (II) tel que défini ci-dessus, avec un produit de formule (III') :



dans laquelle R'_3 , R_4 et R_5 ont la signification indiquée ci-dessus et Q représente soit un atome de métal alcalin ou un radical alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, pour obtenir un produit de formule (IVa) :

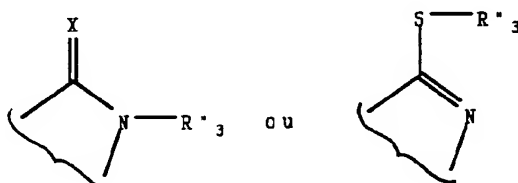


dans laquelle X, R_1 , R_2 , R'_3 , R_4 et R_5 ont la signification indiquée ci-dessus, que si désiré l'on soumet à l'une quelconque ou plusieurs des réactions suivantes, dans un ordre quelconque :

- réaction d'élimination des éventuels groupements protecteurs que peut porter R'_3 ;
- réaction de transformation du ou des groupements $>\text{C}=\text{O}$ en groupement $>\text{C}=\text{S}$ ou le cas échéant du groupement $>\text{C}=\text{S}$ en groupement $>\text{C}=\text{O}$;
- action sur les produits de formule (IVa) dans laquelle R'_3

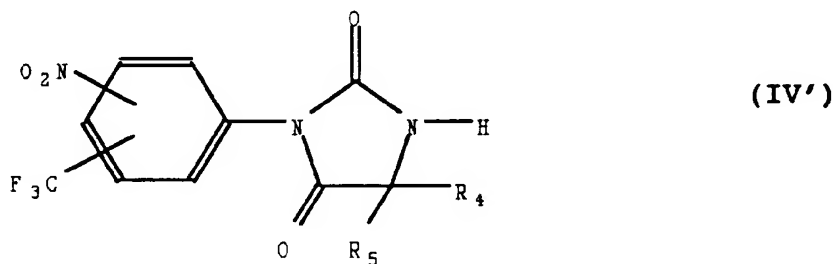
représente un atome d'hydrogène, d'un réactif de formule $\text{Hal-R}''_3$ dans laquelle R''_3 a les valeurs de R'_3 à l'exception de la valeur hydrogène et Hal représente un atome d'halogène pour obtenir des produits de formules (I), (I_a) et produits
5 cités tels que définis ci-dessus, dans laquelle le groupement -A-B- représente le groupement

10



dans lesquels R''_3 a la signification indiquée précédemment
15 puis, si désiré, action sur ces produits, d'un agent d'élimination des éventuels groupements protecteurs que peut porter R''_3 ou le cas échéant, action d'un agent d'estérification, d'amidification ou de salification,
soit l'on fait agir un réactif de formule $\text{Hal-R}''_3$ dans
20 laquelle Hal et R''_3 ont les valeurs indiquées précédemment sur un produit de formule (IV') :

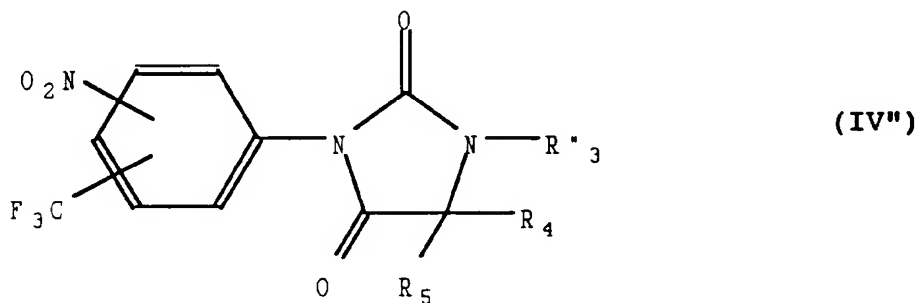
25



(IV')

30 pour obtenir un produit de formule (IV'') :

35



(IV'')

produit de formule (IV") que, si nécessaire ou si désiré l'on soumet à l'une quelconque ou plusieurs des réactions suivantes dans un ordre quelconque :

- a) réaction d'élimination des éventuels groupements protecteurs que peut porter R''_3 puis le cas échéant action d'un agent d'estérification, d'amidification ou de salification ;
- b) réaction de transformation du ou des groupements $>C=O$ en groupements $>C=S$.

L'action des produits de formule (II) avec les produits de formule (III) est effectuée de préférence dans un solvant organique tel que le tétrahydrofurane ou le dichloroéthane mais on peut également utiliser l'éther éthylique ou l'éther isopropylique.

On opère en présence d'une base tertiaire telle que la triéthylamine ou encore la pyridine ou la méthyléthylpyridine.

Les éventuelles fonctions réactives que peut comporter R_3 et qui sont éventuellement protégées, sont les fonctions hydroxy ou amino. On utilise pour protéger ces fonctions des groupements protecteurs usuels. On peut citer par exemples les groupements protecteurs suivants du radical amino : tert-butyle, tert-amyle, trichloroacétyle, chloroacétyle, benzhydryle, trityle, formyle, benzyloxycarbonyle.

Comme groupement protecteur du radical hydroxy on peut citer les radicaux tels que formyle, chloroacétyle, tétrahydropyrannyle, triméthylsilyle, tert-butyl diméthylsilyle.

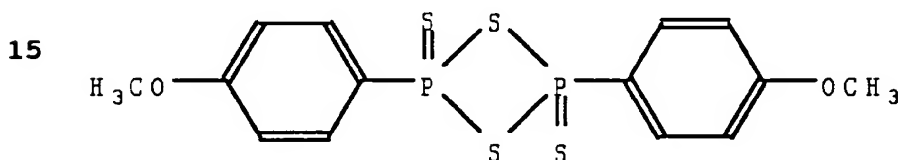
Il est bien entendu que la liste ci-dessus n'est pas limitative et que d'autres groupements protecteurs, par exemple connus dans la chimie des peptides peuvent être utilisés. Une liste de tels groupements protecteurs se trouve par exemple dans le brevet français BF 2.499.995 dont le contenu est incorporé ici par référence.

Les réactions éventuelles d'élimination des groupements protecteurs sont effectuées comme indiqué dans ledit brevet BF 2.499.995. Le mode préféré d'élimination est l'hydrolyse acide à l'aide des acides choisis parmi les acides chlorhydrique, benzène sulfonique ou para toluène sulfonique, formique ou trifluoroacétique. On préfère l'acide chlorhydrique.

La réaction éventuelle d'hydrolyse du groupement $>C=NH$ en groupement cétone est également effectuée de préférence à l'aide d'un acide tel que l'acide chlorhydrique aqueux par exemple au reflux.

5 Lorsque l'hydrolyse du groupement $>C=NH$ en groupement carbonyle est effectuée sur une molécule comportant également un groupement $>C=S$, celui-ci peut être transformé en groupement $>C=O$. Le radical OH libre que peut comporter éventuellement R_3 peut être alors transformé en radical SH.

10 La réaction de transformation du ou des groupements $>C=O$ en groupement $>C=S$ est effectuée à l'aide du réactif dit de Lawesson de formule :



qui est un produit commercialisé par exemple par la firme
20 FLUKA et dont l'utilisation est décrite par exemple dans la publication : Bull. Soc. Chim. Belg. vol 87, N° 3, (1987) p. 229.

Lorsque l'on veut transformer deux fonctions $>C=O$ en deux fonctions $>C=S$ on opère en présence d'un excès de
25 réactif de Lawesson. Il en est de même lorsque l'on part d'une molécule comportant une fonction $>C=S$ et une fonction $>C=O$ et que l'on veut transformer ladite fonction $>C=O$ en fonction $>C=S$.

Par contre lorsque l'on part d'une molécule comportant
30 deux fonctions $>C=O$ et que l'on veut obtenir un produit ne comportant qu'une seule fonction $>C=S$. On opère en présence d'un déficit de réactif de Lawesson. On obtient alors en général un mélange de trois produits : chacun des deux produits comportant une fonction $>C=O$ et une fonction $>C=S$ et
35 le produit comportant deux fonctions $>C=S$. Ces produits peuvent être ensuite séparés par les méthodes usuelles telles que la chromatographie.

L'action sur le produit de formule (IV), (IVa), (IV') ou

(VIII) du réactif de formule $\text{Hal-R}''_3$ est effectuée en présence d'une base forte telle que l'hydruure de sodium ou de potassium. On peut opérer par réaction de transfert de phase en présence de sels d'ammonium quaternaires tels que le tert-
5 butyl ammonium.

- Les groupements protecteurs que peut porter le substituant R''_3 pouvant être par exemple un de ceux précédemment cités pour R_3 . Les réactions d'élimination des groupements protecteurs s'effectuent dans les conditions indiquées ci-dessus.

10 Un exemple d'élimination du groupement terbutyldiméthylsilyle au moyen de l'acide chlorhydrique est donné ci-après dans les exemples.

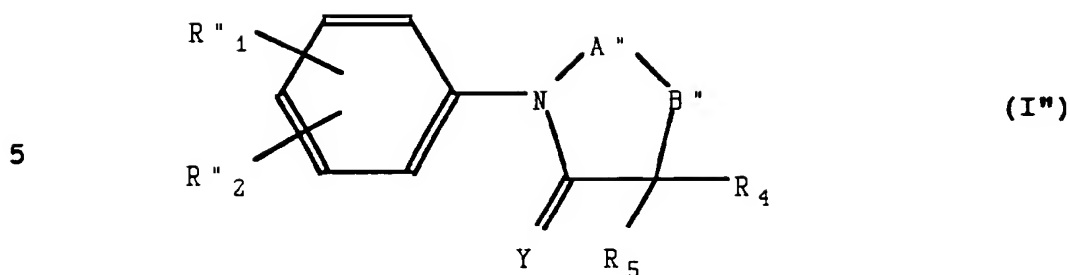
- L'estérification éventuelle des produits de formules (I), (I_a) et tels que définis ci-dessus, dans laquelle R''_3 com-
15 porte un radical OH libre est effectuée dans des conditions classiques. On peut utiliser par exemple un acide ou un dérivé fonctionnel, par exemple un anhydride tel que l'anhydride acétique en présence d'une base telle que la pyridine.

L'estérification ou la salification éventuelle des pro-
20 duits de formules (I), (I_a) et produits cités tels que définis ci-dessus, dans laquelle R''_3 représente un groupement COOH est effectuée dans les conditions classiques connues de l'homme du métier.

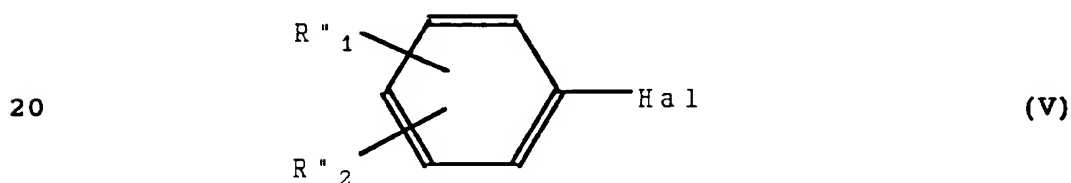
- L'amidification éventuelle des produits de formules (I),
25 (I_a) et tels que définis ci-dessus, dans laquelle R''_3 comporte un radical COOH est effectuée dans des conditions classiques. On peut utiliser une amine primaire ou secondaire sur un dérivé fonctionnel de l'acide par exemple un anhydride symétrique ou mixte.

30 La réaction du produit de formule (II) telle que définie ci-dessus avec le produit de formule (VII) telle que définie ci-dessus pour donner le produit de formule (VIII) telle que définie ci-dessus, peut être réalisée notamment en présence de chlorure de méthylène à une température d'environ -30°C .

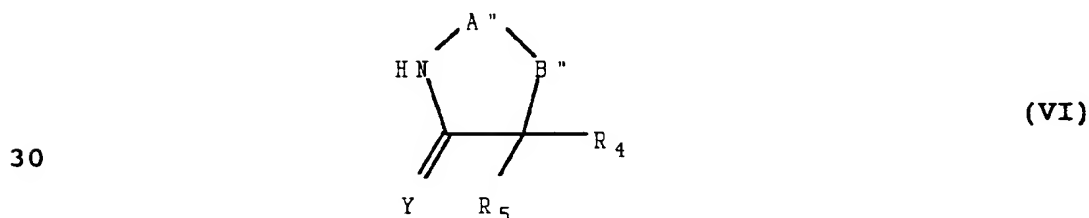
35 La présente invention a également pour objet un procédé de préparation des produits de formule (I'') :



dans laquelle R_4 et R_5 sont définis comme ci-dessus et R''_1 ,
 10 R''_2 , $-A''-B''-$ ont les significations indiquées ci-dessus pour
 R_1 , R_2 et $-A-B-$ étant entendu que lorsque $-A''-B''-$ représente
 un groupement $-CO-N(R'''_3)-$ dans lequel R'''_3 représente un
 atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié
 ayant au plus 7 atomes de carbone et Y représente un atome
 15 d'oxygène, R''_1 représente un radical cyano, procédé caracté-
 risé en ce que l'on fait réagir un produit de formule (V) :



dans laquelle R''_1 et R''_2 ont les significations précédentes
 et Hal représente un atome d'halogène avec un produit de
 25 formule (VI) :



dans laquelle $-A''-B''-$, R_4 , R_5 et Y ont la signification
 indiquée ci-dessus, la réaction s'effectuant en présence d'un
 35 catalyseur et éventuellement d'un solvant.

En ce qui concerne les produits de formule (V), le terme
 Hal désigne de préférence l'atome de chlore, mais peut aussi
 représenter un atome de brome ou d'iode.

Le rôle du catalyseur est vraisemblablement de piéger l'halogénure d'hydrogène qui se dégage et ainsi de faciliter la réaction de condensation du produit de formule (V) avec le produit de formule (VI) pour donner le produit recherché.

5 L'invention a plus précisément pour objet un procédé tel que défini ci-dessus dans lequel le catalyseur est un métal sous forme native ou oxydée ou une base.

Quand le catalyseur utilisé est un métal, ce métal peut être du cuivre ou du nickel. Il peut être sous forme native, 10 sous forme d'oxyde métallique ou encore sous forme de sels métalliques.

Les sels métalliques peuvent être un chlorure ou un acétate.

Quand le catalyseur est une base, cette base peut être 15 par exemple la soude ou la potasse et on peut, si désiré, ajouter au milieu réactionnel du diméthylsulfoxyde.

L'invention a plus précisément pour objet un procédé tel que défini ci-dessus dans lequel le catalyseur est choisi parmi l'oxyde cuivreux, l'oxyde cuivrique, le cuivre sous 20 forme native et une base telle que la soude ou la potasse.

Le cuivre sous forme native utilisé comme catalyseur est préférentiellement sous forme de poudre.

L'invention a particulièrement pour objet un procédé tel que défini ci-dessus dans lequel le catalyseur est l'oxyde 25 cuivreux.

Le solvant utilisé est préférentiellement choisi parmi des éthers à haut point d'ébullition tels que, par exemple, l'oxyde de phényle, le diglyme, le triglyme et le diméthylsulfoxyde mais peut être également, par exemple, une huile à 30 haut point d'ébullition telle que la paraffine ou la vaseline.

L'invention a plus particulièrement pour objet un procédé tel que défini ci-dessus caractérisé en ce que l'on opère en présence d'un solvant de type éther tel que l'oxyde 35 de phényle, le diglyme, le triglyme ou le diméthylsulfoxyde.

L'invention a tout particulièrement pour objet un procédé tel que défini ci-dessus dans lequel le solvant utilisé est l'oxyde de phényle ou le triglyme.

Le procédé de préparation du produit recherché défini ci-dessus peut être réalisé sous pression ou à la pression atmosphérique, à une température préférentiellement élevée.

L'invention a ainsi pour objet un procédé tel que défini
5 ci-dessus caractérisé en ce que la réaction est réalisée à une température supérieure à 100°C et de préférence supérieure à 150°C.

L'invention a plus précisément pour objet un procédé tel que défini ci-dessus caractérisé en ce que la réaction est
10 réalisée pendant plus de 2 heures.

L'invention a très précisément pour objet un procédé tel que défini ci-dessus caractérisé en ce que la réaction est réalisée en présence d'oxyde cuivreux, dans le triglyme, à une température supérieure ou égale à 200°C et pendant plus
15 de 3 heures.

Les produits objet de la présente invention possèdent d'intéressantes propriétés pharmacologiques, notamment ils se fixent sur le récepteur des androgènes et ils présentent une activité anti-androgénique.

20 Des tests donnés dans la partie expérimentale illustrent ces propriétés.

Ces propriétés rendent les produits de formules (I), (I_a) et produits cités tels que définis ci-dessus, de la présente invention utilisables comme médicaments principalement
25 pour :

- le traitement des adénomes et des néoplasies de la prostate ainsi que dans l'hypertrophie bénigne de la prostate, seul ou en association avec des analogues de la LHRH. Ils peuvent également être utilisés dans le traitement de tumeurs bénignes ou malignes possédant des récepteurs aux androgènes et
30 plus particulièrement les cancers du sein, de la peau, des ovaires, de la vessie, du système lymphatique, du rein et du foie,
- le traitement d'affections cutanées tel que l'acné,
35 l'hyperséborrhée, l'alopécie ou l'hirsutisme. Ces produits peuvent donc être utilisés en dermatologie seuls ou en association avec des antibiotiques tels que les dérivés des acides azélaïque et fusidique, l'érythromycine, ainsi que des

dérivés de l'acide rétinoïque ou un inhibiteur de la 5 α -réductase tel que le (5 α , 17 β)-1,1-diméthyléthyl 3-oxo 4-aza-androst-1-ène 17-carboxamide (ou Finastéride, Merck 11ème ed.) pour le traitement de l'acné, l'alopécie ou l'hirsutisme. Ils peuvent également être associés à un produit stimulant la croissance des cheveux tel que le Minoxidil pour le traitement de l'alopécie.

Les produits de formules (I), (I_a) et produits cités tels que définis ci-dessus, peuvent également être utilisés dans le domaine vétérinaire.

Les produits de formules (I), (I_a) et produits cités tels que définis ci-dessus, sous forme radioactive (tritium, carbone 14, iode 125 ou fluor 18) peuvent encore être utilisés comme marqueur spécifique des récepteurs aux androgènes. Ils peuvent aussi être utilisés en diagnostic en imagerie médicale.

L'invention a donc pour objet l'application, à titre de médicaments, des produits de formules (I) et (I_a) telles que définies ci-dessus, pharmaceutiquement acceptables.

L'invention a également pour objet l'application, à titre de médicaments, des produits suivants :

- 3-(4-cyano 3-(trifluorométhyl) phényl) 5,5-diméthyl 2,4-dioxo 1-imidazolidinacétonitrile,

- 4-(4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-(2-fluoroéthyl) 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,

- 4-(4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-(2,2,2-trifluoroéthyl) 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,

- 4-(4,4-diméthyl 3-(2-fluoroéthyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile.

L'invention a particulièrement pour objet l'application, à titre de médicaments, des produits suivants :

- 2-(trifluorométhyl) 4-(4-(hydroxyméthyl) 4-méthyl 2,5-dioxo 1-imidazolidinyl) benzonitrile,

- 4-(3,4-diméthyl) 4-(hydroxyméthyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,

- 2-(trifluorométhyl) 4-(4-(hydroxyméthyl) 3,4-diméthyl 2,5-dioxo 1-imidazolidinyl) benzonitrile,

- 4-(2,5-dioxo 3-(2-fluoroéthyl) 4-(hydroxyméthyl) 4-méthyl

1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
- 1,5-diméthyl 5-(hydroxyméthyl) 3-(4-nitro 3-(trifluoro-
méthyl) phényle) 2,4-imidazolidinedione.

L'invention a également particulièrement pour objet
5 l'application, à titre de médicaments, des produits de formule (I_a) suivants :

- 4-(4-(fluorométhyl) 3,4-diméthyl) 2,5-dioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
- 4-(3,4-diméthyl) 4-(fluorométhyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imida-
10 zolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
- 4-(2,5-dioxo 3-(2-fluoroéthyl) 4-(4-(fluorométhyl) 4-méthyl 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
- 4-(2,4-dioxo 1,3-diazaspiro(4.4)nonan-3-yl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile
- 15 - 4-(2,4-dioxo 1-(2-fluoroéthyl) 1,3-diazaspiro(4.4)nonan-3-yl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile
- 1,5-diméthyl 5-(fluorométhyl) 3-(4-nitro 3-(trifluorométhyl) phényle) 2,4-imidazolidinedione
- 3-(4-cyano 3-(trifluorométhyl) phényle) 2,4-dioxo 5-(fluoro-
20 méthyl) 5-méthyl 1-imidazolidinacétonitrile
- 4-(4,4-bis-(fluorométhyl) 3-méthyl 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile.

Les produits peuvent être administrés par voie parentérale, buccale, perlinguale, rectale ou topique.

25 L'invention a aussi pour objet les compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles renferment, à titre de principe actif, un au moins des médicaments de formules (I), (I_a) et produits cités tels que définis ci-dessus.

Ces compositions peuvent être présentées sous forme de
30 solutions ou de suspensions injectables, de comprimés, de comprimés enrobés, de capsules, de sirops, de suppositoires, de crèmes, de pommades et de lotions. Ces formes pharmaceutiques sont préparées selon les méthodes usuelles. Le principe actif peut être incorporé à des excipients habituellement
35 employés dans ces compositions, tels que les véhicules aqueux ou non, le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffini-

ques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

La dose usuelle, variable selon le sujet traité et l'affection en cause, peut être, par exemple, de 10 mg à 500 mg 5 par jour chez l'homme, par voie orale.

Les produits de formule (II) utilisés au départ de l'invention peuvent être obtenus par action du phosgène lorsque X représente un atome d'oxygène ou du thiophosgène lorsque X représente un atome de soufre sur l'amine correspondante de 10 formule (A) :



15

Un exemple d'une telle préparation est donné ci-après dans la partie expérimentale. Un produit de ce type est décrit également dans le brevet français BF 2.329.276.

Les amines de formule (A) sont décrites dans le brevet 20 européen EP 0.002.892 ou le brevet français BF 2.142.804.

Les produits de formule (III) ou (III') sont connus ou peuvent être préparés à partir de la cyanhydrine correspondante selon le procédé décrit dans les publications : J. Am. Chem. Soc. (1953), 75, 4841, BEIL I 4 526 ou J. Org. Chem. 27 25 2901 (1962).

Les produits de formule (III) dans lesquels R'₃ est différent d'un atome d'hydrogène peuvent être obtenus par action d'un produit de formule R"₃ Hal sur le 2-cyano 2-amino propane dans les conditions énoncées ci-dessus pour l'action 30 de R"₃ Hal sur les produits de formule (IV). Un exemple de préparation de ce type est décrit dans la référence :
- Jilek et Coll. Collect. Czech. Chem. Comm. 54(8) 2248 (1989).

Les produits de formule (IV') sont décrits dans le 35 brevet français BF 2.329.276.

Les produits de formules (V) et (VI), utilisés au départ d'un procédé, objet de l'invention, pour l'obtention des produits de formules (I), (I_a) et tels que définis ci-dessus,

sont connus et disponibles dans le commerce ou peuvent être préparés selon des méthodes connues de l'homme de métier.

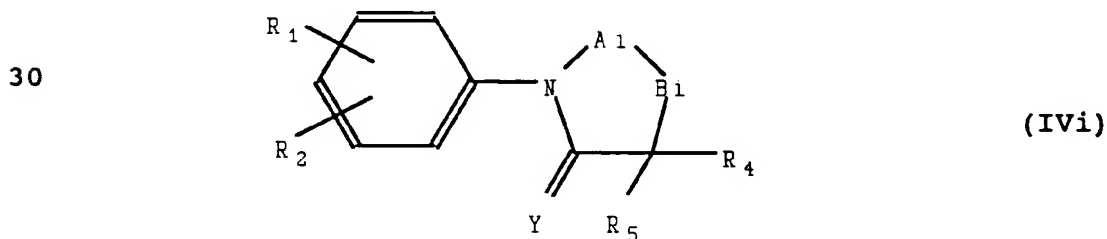
La préparation de produits de formule (VI) est décrite notamment dans les publications suivantes :

- 5 - Zhur. Prékklad. Khim. 28, 969-75 (1955) (CA 50, 4881a, 1956)
 - Tétrahédron 43, 1753 (1987)
 - J. Org. 52, 2407 (1987)
 - Zh. Org. Khim. 21, 2006 (1985)
 - J. Fluor. Chem. 17, 345 (1981)
- 10 ou dans les brevets :
 - allemand DRP 637.318 (1935)
 - européen EP 0.130.875
 - japonais JP 81.121.524.

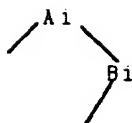
Les produits de formule (VI) qui sont des dérivés de l'hydantoïne sont largement utilisés et cités dans la littérature comme par exemple dans les articles suivants :

- J. Pharm. Pharmacol., 67, Vol. 19(4), p. 209-16 (1967)
 - Khim. Farm. Zh., 67, Vol. 1 (5) p. 51-2
 - Brevet allemand 2.217.914
- 20 - Brevet européen 0.091.596
 - J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1, p. 219-21 (1974).

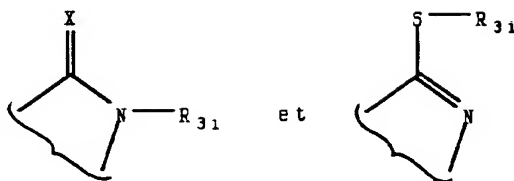
L'invention a également pour objet, à titre de produits industriels nouveaux et notamment à titre de produits industriels nouveaux utilisables comme intermédiaires pour la préparation des produits de formules (I), (I_a) et produits cités tels que définis ci-dessus, les produits de formule (IVi) :



35 dans laquelle R₁, R₂, R₄, R₅ et Y ont les significations indiquées ci-dessus et le groupement :



5 est choisi parmi les radicaux :



10

dans lesquels X représente un atome d'oxygène ou de soufre et R_{31} est choisi parmi les valeurs de R_3 comportant une fonction réactive protégée, à l'exception des produits dans lesquels R_4 et R_5 identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène.

20 Parmi les fonctions réactives qui peuvent être protégées on peut citer les fonctions hydroxyle et amino. Ces fonctions peuvent être protégées comme indiqué ci-dessus pour le substituant R_3 .

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

Préparation 1 : 4-isocyanate de 2-(trifluorométhyl) benzonitrile.

A 33,6 cm³ d'une solution toluénique de phosgène à 1,93 M/l refroidie à 0/5°C on ajoute en 20 minutes 10 g de 4-cyano 3-(trifluorométhyl) aniline (décrite dans le brevet européen EP 0.002.892) en solution dans 30 cm³ d'acétate d'éthyle. On agite 30 minutes à cette température puis laisse remonter à 25°C. On chauffe jusqu'à distillation en compensant le volume distillé par du toluène jusqu'à ce que la température de distillation atteigne 110°C. On maintient le reflux jusqu'à cessation du dégagement d'acide chlorhydrique (soit 4 heures 30).

On ramène à température ambiante, essore l'insoluble sur

sulfate de sodium sous atmosphère inerte, rince par trois fois 10 cm³ de toluène et évapore à sec sous pression réduite. Après chauffage à 60°C pendant 1 heure, on revient à température ambiante sous atmosphère inerte et obtient 11,6 g de produit attendu.

Infra-rouge

-N=C=O 2268 cm⁻¹

-CN 2233 cm⁻¹

Préparation 2 : 4-isothiocyanate de 2-(trifluorométhyl)

10 benzonitrile

A une solution de 22 cm³ d'eau distillée et 1 cm³ de thiophosgène on ajoute lentement 2,23 g de 1-trifluorométhyl-4-amino benzonitrile (préparé selon EP 0002892), agite 1 heure, extrait avec du chloroforme, lave à l'eau salée, sèche et évapore à sec sous pression réduite. On obtient 3 g de produit attendu.

EXEMPLE 1 : 2-(trifluorométhyl) 4-(4-(hydroxyméthyl) 4-méthyl 2,5-dioxo 1-imidazolidinyl) benzonitrile

Stade A : 1-(tétrahydro 2H-pyran-2-yl) oxy) 2-propanone

20 On introduit 50 g d'hydroxyacétone, 100 cm³ de chlorure de méthylène et 0,5 g d'acide paratoluène sulfonique monohydraté 1 %. On ajoute ensuite en 5 heures à 20°C, 62,44 g de 3,4-dihydro 2-4-pyran. Après 2 h 30 d'introduction, on ajoute 0,5 g d'acide paratoluène sulfonique puis agite 1 h 30 et 25 ajoute 100 cm³ d'eau saturée de bicarbonate de sodium. On agite 5 mn, à pH alcalin puis décante et extrait au chlorure de méthylène, lave ensuite à l'eau, sèche les phases organiques, filtre et amène à sec. On obtient 101,8 g de produit attendu (huile jaune pâle).

30 Stade B : 2-amino 2-méthyl 3-((tétrahydro 2H-pyran 2-yl) oxy) propanenitrile

On agite sous ultrasons pendant 1 heure en maintenant la température à 40°C, 77,3 g de cyanure de potassium, 178,1 g d'alumine et 70 g de chlorure d'ammonium dans 1 l d'acétonitrile.

On ajoute alors 95 g du produit obtenu au stade A) ci-dessus, puis rince avec 0,2 l d'acétonitrile et agite pendant environ 21 heures.

On filtre, rince à l'acétonitrile et sèche. On purifie sur silice (éluant cyclohexane-acétate d'éthyle 1-1) et récupère 65,5 g de produit attendu (huile jaune).

Spectre IR : CHCl_3

| | | |
|---|--------------------------|------|
| 5 | $\text{C}\equiv\text{N}$ | 2230 |
| | NH | 3393 |
| | | 3330 |

Stade C : 2-(trifluorométhyl) 4-(4-(hydroxyméthyl) 4-méthyl 2,5-dioxo 1-imidazolidinyl) benzonitrile

- 10 a) Condensation 2-(trifluorométhyl) 4-[5-imino 4-méthyl 2-oxo 4-[[(tétrahydro 2-H-pyran 2-yl) oxy] méthyl] 1-imidazolidinyl] benzonitrile

On introduit à $20^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$, 12,77 g du produit obtenu au stade B ci-dessus, dans 127,7 ml de chlorure de méthylène.

- 15 Puis en environ 1 h 30 mn, sous agitation à $-30^\circ\text{C} \pm 3^\circ\text{C}$, on ajoute une solution préalablement filtrée de 11,4 g du produit obtenu à la préparation 1 dans 171 ml de chlorure de méthylène et agite environ 1 heure à $-30^\circ\text{C} \pm 3^\circ$ puis évapore le solvant sous pression réduite à 40°C . On obtient 24,7 g du
- 20 produit de condensation attendu utilisé tel quel pour l'hydrolyse méthanolique.

b) Hydrolyse 2-(trifluorométhyl) 4-(4-(hydroxyméthyl) 4-méthyl 2,5-dioxo 1-imidazolidinyl) benzonitrile

- On introduit, sous agitation, à $20^\circ \pm 2^\circ$, 21,3 g de
- 25 produit obtenu ci-dessus en a, dans 213 ml de méthanol. Puis on ajoute, en 2 mn, 67 ml d'acide chlorhydrique 2N. On porte au reflux pendant 1 h puis laisse refroidir sous agitation. On concentre en distillant environ 100 ml de méthanol, place le milieu réactionnel sous agitation magnétique pendant
- 30 environ 1 heure à une température de $0^\circ/+5^\circ\text{C}$ puis essore.

On purifie les cristaux obtenus, ajoute 3 volumes de méthanol, porte au reflux 15 mn, puis laisse refroidir sous agitation à $20-25^\circ$ et essore. On obtient 10,7 g de produit attendu (cristaux blancs). $F = 218^\circ\text{C}$.

- 35 Microanalyse :

| | Théorie | Produit séché à 60°C |
|-----|---------|------------------------------------|
| C % | 49,85 | 49,7 |
| N % | 13,4 | 13,4 |

F % 18,19 18,0

H % 3,22 3,2

IR Absorption complexe région OH/NH

-C≡N ~ 2230 cm⁻¹

5 >=O 1780 - 1735 cm⁻¹

Aromatiques 1604 - 1575 - 1503 cm⁻¹

**EXEMPLE 2 : 2-(trifluorométhyl) 4-(4-(hydroxyméthyl)
3,4-diméthyl 2,5-dioxo 1-imidazolidinyl) benzonitrile,**

1) Formation de l'éther tétrahydropyranique

10 On introduit 626 mg du produit de l'exemple 1, 10 ml de tétrahydrofuranne, 30 mg d'acide paratoluène sulfonique, H₂O et 2 ml de dihydropyrane. Au bout d'environ 30 mn, on verse sur 10 ml de bicarbonate de sodium et 1 ml de triéthylamine et extrait au chloroforme. On lave la phase organique à l'eau
15 salée, sèche et évapore le solvant. On purifie sur silice (éluant CH₂Cl₂, MeOH). On obtient 830 mg de l'éther attendu.

2) Méthylation de l'azote

On introduit 103 mg d'hydruure de sodium à 50 % et ajoute en environ 40 mn, 830 mg de l'éther obtenu ci-dessus en 1)
20 dans 7 ml diméthylformamide, puis 10 mn après la fin de cessation du dégagement d'hydrogène, on place dans un bain d'eau et ajoute 0,18 ml d'iodure de méthyle et 0,5 ml de diméthylformamide. Après 30 mn de réaction, on verse sur 40 ml d'eau contenant environ 0,5 g phosphate monopotassique
25 et extrait à l'éther, puis lave la phase organique à l'eau salée, sèche et évapore le solvant sous pression réduite. On purifie sur silice (éluant CH₂Cl₂-Me₂CO (95-5)). On obtient 770 mg de produit utilisé tel quel pour le stade suivant.

3) Hydrolyse de l'éther tétrahydropyrranique

30 On introduit 770 mg de l'éther N-méthylé obtenu ci-dessus en 2), dans 10 ml de méthanol, 1,5 ml d'acide chlorhydrique 2N et chauffe à environ 40°C.

Après 30 mn, on ramène à température ambiante, verse sur 20 ml de bicarbonate de sodium, extrait au chloroforme, lave
35 à l'eau salée, sèche et évapore le solvant sous pression réduite. On purifie sur silice (éluant CH₂Cl₂-Me₂CO (3-1)). On recristallise 111 mg du produit brut obtenu ci-dessus dans 5 ml d'isopropanol à chaud, concentre à environ 1 ml et glace

pendant 16 heures. On filtre, sèche et obtient 90 mg du produit attendu (cristaux blancs) F=178-179°C.

Micro-analyse

| | C | H | F | N |
|--------------|-------|------|-------|-------|
| 5 % calculés | 51,38 | 3,70 | 17,41 | 12,84 |
| % trouvés | 51,5 | 3,7 | 17,5 | 12,8 |

IR CHCl₃

| | |
|-------------|-------------------------------------|
| OH | 3620 cm ⁻¹ |
| >=O | 1781 - 1728 cm ⁻¹ |
| 10 C≡N | 2235 cm ⁻¹ |
| Aromatiques | 1615 - 1576 - 1505 cm ⁻¹ |

UV EtOH

| | | |
|---------|--------|-----------|
| Max | 262 nm | ε = 13900 |
| Infl | 278 nm | ε = 7200 |
| 15 Infl | 286 nm | ε = 3800 |

EXEMPLE 3 : 4-(2,5-dioxo 3-(2-fluoroéthyl) 4-(hydroxyméthyl) 4-méthyl 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
a) Alkylation par le 1,2-bromofluoroéthane

On introduit 104 mg d'hydrure de sodium 5 %, et ajoute
20 goutte à goutte en 30 mn, 830 mg de l'éther obtenu au stade
1) de l'exemple 2 et 7,5 ml de diméthylsulfoxyde. Environ
20 mn après cessation du dégagement d'hydrogène, on ajoute en
une fois 0,22 ml de 1,2-bromofluoroéthane. Après environ 1 h
de réaction, on verse sur 5 ml d'eau contenant 500 mg de
25 phosphate monopotassique et extrait à l'éther. On lave la
phase organique à l'eau puis à l'eau salée, sèche et évapore
le solvant sous pression réduite. On purifie sur silice
(éluant CH₂Cl₂-Me₂CO (97,5-2,5)) et obtient 743 mg de produit
attendu.

30 b) Hydrolyse de l'éther tétrahydropyrranique

On introduit 743 mg du produit obtenu ci-dessus en 1)
dans 10 ml de méthanol, 1,5 ml de d'acide chlorhydrique 2N et
porte à 40°C puis au bout de 45 mn on verse sur 20 ml de
bicarbonate de sodium et extrait au chloroforme. On lave la
35 phase organique à l'eau salée, sèche et évapore le solvant
sous pression réduite. On purifie sur silice (éluant CH₂Cl₂-
Me₂CO (9-1)) puis dissout les cristaux obtenus dans 20 ml
d'isopropanol à 60°C, filtre, rince et concentre à environ

5 ml, glace environ 1 h et essore. On obtient 466 mg du produit attendu (cristaux blancs). F = 146-147°C.

Micro-analyse

| | C | H | F | N |
|--------------|-------|------|-------|-------|
| 5 % calculés | 50,15 | 3,65 | 21,15 | 11,70 |
| % trouvés | 50,1 | 3,50 | 20,9 | 11,7 |

IR CHCl₃

OH 3612 cm⁻¹

>=O 1782 (m) - 1727 (f) cm⁻¹

10 C=N 2235 cm⁻¹

UV EtOH

Max 260 nm ε = 15500

Infl 278 nm ε = 6700

Infl 286 nm ε = 3300

15 EXEMPLE 4 : 4-(3,4-diméthyl) 4-(hydroxyméthyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile

Stade A : (±) 2-méthyl 2-(méthylamino) 3-[(tétrahydro 2-H pyran 2-yl) oxy] propanenitrile

On introduit 1,54 g de chlorhydrate de méthylamine en solution dans 10 cm³ d'eau et 3,35 g de cétone obtenu au stade A de l'exemple 1 et agite environ 10 mn la suspension obtenue.

On coule en 10 mn, 1,06 g de NaCN en solution dans 5 cm³ d'eau et agite une nuit à température ambiante.

25 On extrait au chlorure de méthylène, lave avec une solution saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant sous pression réduite. On obtient 3,72 g de produit attendu (huile jaune), utilisé tel quel au stade suivant.

IR CHCl₃

30 NH ~ 3345 cm⁻¹

C=N ~ 2230 cm⁻¹.

Stade B : 2-(trifluorométhyl) 4-[5-imino 3,4-diméthyl 4-[[[(tétrahydro 2-H-pyran 2-yl) oxy] méthyl] 2-thioxo 1-imidazolidinyl] benzonitrile

35 On introduit 2,38 g d'aminonitrile en solution dans 8 cm³ de 1,2-dichloroéthane et ajoute 0,5 cm³ de triéthylamine, refroidit à une température de -5° à 0°C et coule en 20 mn à une température inférieure à 0°C, 2,75 g de l'iso-

thiocyanate obtenu à la préparation II en solution dans 17 cm³ de 1,2-dichloroéthane. On laisse revenir à température ambiante et maintient l'agitation environ 2 heures, sèche et évapore le solvant sous pression réduite.

- 5 Après purification sur silice (éluant CH₂Cl₂-acétone (92-8)), on obtient 3,31 g de produit attendu.

IR CHCl₃

| | | |
|----|------------|-----------------------|
| | >C=NH | 3308 cm ⁻¹ |
| | -C≡N | 2236 cm ⁻¹ |
| 10 | >C=N | 1679 cm ⁻¹ |
| | >C=S | 1614 cm ⁻¹ |
| | Aromatique | 1575 cm ⁻¹ |
| | | 1505 cm ⁻¹ |
| | | 1496 cm ⁻¹ |

- 15 Stade C : 4-(3,4-diméthyl) 4-(hydroxyméthyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile

A 3,25 g du produit obtenu au stade B ci-dessus, en solution dans 35 cm³ de méthanol, on ajoute goutte à goutte 19 cm³ d'acide chlorhydrique 2N et porte au reflux pendant

- 20 35 mn.

On neutralise avec une solution de bicarbonate de sodium, extrait au chloroforme, lave la phase organique avec une solution saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant sous pression réduit. Après purification sur

- 25 silice (éluant CH₂Cl₂-ACOEt (85-15), puis recristallisation dans 10 cm³ d'isopropanol, on obtient 1,90 g de produit attendu (cristaux blancs). F = 167°-168°.

Micro-analyse

| | C | H | N | F | S |
|---------------|-------|------|-------|-------|------|
| 30 % calculés | 48,98 | 3,52 | 12,24 | 16,60 | 9,34 |
| % trouvés | 48,9 | 3,6 | 12,1 | 16,7 | 9,1 |

IR CHCl₃

Absence de C=NH

| | | |
|----|-------------|-----------------------|
| | -OH | 3620 cm ⁻¹ |
| 35 | >C=O | 1759 cm ⁻¹ |
| | C≡N | 2238 cm ⁻¹ |
| | Aromatiques | 1610 cm ⁻¹ |
| | + | 1576 cm ⁻¹ |

Syst. conjugué 1505 cm^{-1}
 1494 cm^{-1}

EXEMPLE 5 : 1,5-diméthyl 5-(hydroxyméthyl) 3-(4-nitro 3-(trifluorométhyl) phényl) 2,4-imidazolidinedione

5 Stade A : Formation de l'éther tétrahydropyranique

On procède comme en 1) de l'exemple 2 ci-dessus, en remplaçant dans cette préparation le produit de l'exemple 1 par 870 mg du produit obtenu comme à l'exemple 2 de la demande de brevet européen EP 0305270 dans 13 ml de tétrahydrofuranne, 40 mg d'acide paratoluène sulfonique, H_2O , 2,6 ml de dihydropyran. Au bout d'environ 15 mn on verse le mélange réactionnel sur 10 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium et 1 ml de triéthylamine et extrait au chloroforme. On lave la phase organique à l'eau salée, sèche, évapore le solvant sous pression réduite et purifie sur silice (éluant CH_2Cl_2 -MeOH (95-5)) et obtient le produit attendu.

Stade B : Méthylation de l'azote

On procède comme en 2) de l'exemple 2 ci-dessus, à partir du produit obtenu en 1) ci-dessus, et obtient le produit attendu.

Stade C : Hydrolyse de l'éther tétrahydropyranique.

On procède comme en 3) de l'exemple 2 ci-dessus, à partir de 955 mg du produit obtenu en 2) ci-dessus et obtient 698 mg de produit attendu (cristaux blancs). $F = 153-154^\circ\text{C}$.

25 Micro-analyse

| | C | H | F | N |
|------------|-------|------|-------|-------|
| % calculés | 44,96 | 3,48 | 16,41 | 12,10 |
| % trouvés | 45,0 | 3,50 | 16,3 | 12,1 |

IR CHCl_3

| | |
|------------------------|--|
| 30 OH | 3620 cm^{-1} |
| $>\text{C}=\text{O}$ | 1782 - 1727 cm^{-1} |
| Aromatique | 1618 - 1596 - 1545 - 1498 cm^{-1} |
| et bande NO_2 | |

UV EtOH

| | | |
|---------|--------|--------------------|
| 35 Infl | 214 nm | $\epsilon = 13000$ |
| Max | 271 nm | $\epsilon = 6100$ |
| Infl | 320 nm | |

EXEMPLE 6 : 4-(4-(fluorométhyl) 3,4-diméthyl) 2,5-dioxo

1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile

Dans 1 ml de tétrahydrofuranne, refroidi à environ -60°C on ajoute 0,2 ml de diéthylaminosulfure trifluorure, puis goutte à goutte la solution refroidie à -60°C de 0,2 g du produit de l'exemple 2 et 6,5 ml de tétrahydrofuranne.

On laisse remonter à température ambiante, puis chauffe à 30°C. Après 1 h, on verse sur 18 ml de bicarbonate de sodium et extrait à l'éther. On lave la phase organique à l'eau salée, sèche et évapore les solvants sous pression réduite. On purifie sur silice (éluant CH₂Cl₂-cyclohexane (9-1)) puis on dissout les cristaux obtenus dans 30 ml d'isopropanol à 60°C, filtre, rince avec 2 ml d'isopropanol, concentre à environ 5 ml et glace une nuit. On essore, sèche et obtient 136 mg de produit attendu (cristaux blancs).

15 F = 153-154°C.

Micro-analyse

| | C | H | F | N |
|------------|-------|------|-------|-------|
| % calculés | 51,07 | 3,37 | 23,08 | 12,76 |
| % trouvés | 50,8 | 3,2 | 25,0 | 12,7 |

20 IR CHCl₃

| | |
|------------|-------------------------------------|
| C≡N | 2240 cm ⁻¹ |
| >C=O | 1785 - 1733 cm ⁻¹ |
| Aromatique | 1616 - 1575 - 1505 cm ⁻¹ |

UV EtOH

| | | |
|--------|--------|-----------|
| 25 Max | 259 nm | ε = 15200 |
| Infl | 278 nm | ε = 5800 |
| Infl | 286 nm | ε = 2900 |

EXEMPLE 7 : 4-(3,4-diméthyl) 4-(fluorométhyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile

30 On refroidit 2 cm³ de tétrahydrofuranne anhydre, à -60°C et coule goutte à goutte en environ 15 mn à une température comprise entre -60°C et -53°C, 0,88 cm³ de diéthylaminosulfure trifluorure puis 0,930 g du produit de l'exemple 4 en solution dans 7 cm³ de tétrahydrofuranne anhydre. Après retour à température ambiante, on maintient environ 30 mn à environ 30°C. On verse alors sur 25 cm³ de solution de bicarbonate de sodium + glace. On extrait à l'éther, lave la phase étherée avec une solution saturée de chlorure de sodium,

sèche et évapore les solvants sous pression réduite. Après purification sur silice (éluant CH_2Cl_2 -cyclohexane (9-1)) et recristallisation dans l'isopropanol, on obtient après séchage, 1,010 g de produit attendu (cristaux blancs). $F = 163^\circ\text{C}$.

5 Micro-analyse

| | C | H | F | N | S |
|------------|-------|------|-------|-------|------|
| % calculés | 48,69 | 3,21 | 22,01 | 12,17 | 9,28 |
| % trouvés | 48,6 | 3,10 | 22,2 | 12,1 | 9,5 |

IR CHCl_3

10 Absence d'OH

| | |
|------------------|-------------------------------|
| N=C | $\sim 2238 \text{ cm}^{-1}$ |
| >C=O | 1762 cm^{-1} |
| Syst. conjugué + | $1615 - 1580 \text{ cm}^{-1}$ |
| Aromatique | $1505 - 1491 \text{ cm}^{-1}$ |

15 UV EtOH

| | | |
|------|--------|--------------------|
| Max | 235 nm | $\epsilon = 19200$ |
| Max | 253 nm | $\epsilon = 23000$ |
| Infl | 265 nm | $\epsilon = 18300$ |

EXEMPLE 8 : 4-(2,5-dioxo 3-(2-fluoroéthyl) 4-(fluorométhyl)

20 4-méthyl 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile

On refroidit 1 ml de tétrahydrofuranne, à -50°C et ajoute 0,33 ml de diéthylaminosulfure trifluorure puis goutte à goutte une solution préalablement refroidie à environ -50°C de 360 mg du produit de l'exemple 3 et 4 ml de tétrahydrofuranne. On rince avec 0,5 ml de tétrahydrofuranne et laisse remonter à température ambiante puis porte à environ 30°C . On verse alors sur 30 ml de bicarbonate de sodium + 10 g de glace et extrait au chloroforme puis lave la phase organique à l'eau salée et sèche. On purifie sur silice (éluant CH_2Cl_2 -acétate d'éthyle (99-1)) puis dissout les cristaux obtenus dans 30 ml d'isopropanol à reflux, filtre, rince avec 1 ml d'isopropanol, concentre à environ 7 ml et laisse reposer 16 heures à 0°C . On essore et obtient après séchage 307 mg de produit attendu (cristaux blancs) $F = 137-138^\circ\text{C}$.

35 Micro-analyse

| | C | H | F | N |
|------------|-------|------|-------|-------|
| % calculés | 49,87 | 3,35 | 26,29 | 11,63 |
| % trouvés | 49,8 | 3,4 | 26,2 | 11,6 |

IR CHCl_3

| | |
|--------------------------|-------------------------------------|
| $\text{C}\equiv\text{N}$ | 2235 cm^{-1} |
| $>=\text{O}$ | 1786 - 1730 cm^{-1} |
| Aromatique | 1616 - 1575 - 1505 cm^{-1} |

5 UV EtOH

| | | |
|------|--------|--------------------|
| Max | 258 nm | $\epsilon = 16000$ |
| Infl | 277 nm | $\epsilon = 5300$ |
| Infl | 285 nm | $\epsilon = 2700$ |

10 EXEMPLE 9 : 4-(2,4-dioxo 1,3-diazaspiro (4,4)nonan 3-yl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile

Stade A : 1-amino cyclopentanecarbonitrile

On introduit 40 ml d'ammoniaque, 7,9 g de chlorure d'ammonium et 6,14 g de cyanure de sodium puis agite jusqu'à dissolution totale au bain de glace à une température de
15 -8°C . On ajoute alors goutte à goutte à une température d'environ -9°C , 8,8 ml de cyclopentanone, laisse remonter à température ambiante et agite une nuit.

On décante alors la phase organique, extrait la phase aqueuse au chlorure de méthylène, puis lave les phases orga-
20 niques à l'eau salée et sèche. Après distillation à $55^\circ\text{C} \pm 2^\circ\text{C}$, on obtient 1,2 g de produit attendu.

IR CHCl_3

| | |
|--------------------------|----------------------------|
| NH_2 | 3381-3330 cm^{-1} |
| $\text{C}\equiv\text{N}$ | 2226 cm^{-1} |

25 Absence $\text{C}=\text{O}$ Stade B : 2-(trifluorométhyl) 4-[4-imino 2-oxo 1,3-diazaspiro[4.4]nonan 3-yl] benzonitrile

On introduit 550 ml du produit obtenu au stade A ci-dessus, 4 ml de 1,2-dichloroéthane et 0,2 ml de triéthylamine
30 puis amène à 0°C et ajoute en 5 mn à une température de -4°C 3,1 ml du produit obtenu à la préparation 1, et laisse remonter à la température ambiante.

On concentre à sec après environ 40 mn de réaction, dissout le résidu dans 40 ml d'acétone, évapore le solvant et
35 purifie sur silice (éluant $\text{CH}_2\text{Cl}_2\text{-Me}_2\text{CO}$ (90-10)). On obtient 1,24 g de produit attendu (cristaux blancs). $F = 212\text{-}213^\circ\text{C}$.

IR nujol

| | |
|-------|----------------------------|
| OH/NH | 3350-3280 cm^{-1} |
|-------|----------------------------|

| | |
|------------|---------------------------------|
| C≡N | 2240 cm ⁻¹ |
| C=O | 1744 cm ⁻¹ |
| >=N | 1670 cm ⁻¹ |
| Aromatique | 1610-1574-1510 cm ⁻¹ |

5 Stade C : 4-(2,4-dioxo 1,3-diazaspiro (4,4)nonan 3-yl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile

On introduit 1,17 g du produit obtenu au stade B ci-dessus dans 20 ml de méthanol, 3 ml de chloroforme et 5 ml d'acide chlorhydrique 2N puis porte à environ 50°C pendant
10 environ 2 h.

On ramène à la température ambiante, verse sur 40 ml d'eau et extrait 3 fois au chlorure de méthylène. On lave la phase organique à l'eau salée, sèche et évapore le solvant sous pression réduite, puis purifie sur silice (éluant
15 CH₂Cl₂-Me₂CO (9-1)). On obtient 1,108 g de produit attendu (cristaux blancs). F = 184-185°C.

Micro-analyse

| | C | H | F | N |
|--------------|-------|------|-------|-------|
| % calculés | 55,73 | 3,74 | 17,63 | 13,00 |
| 20 % trouvés | 55,6 | 3,7 | 17,4 | 12,8 |

IR CHCl₃

| | |
|-------|------------------------------|
| =C-NH | 3444 cm ⁻¹ |
| C≡N | 2236 cm ⁻¹ |
| >=O | 1786 - 1731 cm ⁻¹ |

25 Aromatique 1616 - 1505 cm⁻¹

UV EtOH

| | | |
|------|--------|-----------|
| Max | 258 nm | ε = 15600 |
| Infl | 286 nm | ε = 3500 |

30 EXEMPLE 10 : 4-(2,4-dioxo 1-(2-fluoroéthyl) 1,3-diaza-spiro(4.4)nonan-3-yl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile

Dans 0,050 g d'hydrure de sodium à 50 % dans l'huile on coule goutte à goutte en environ 20 minutes, 0,323 g du produit de l'exemple 9 en solution dans 2,5 cm³ de diméthylsulfoxyde. On agite environ 1 h 20 puis coule goutte à goutte
35 0,09 cm³ de 1-bromo 2-fluoroéthane en solution dans 0,2 cm³ de diméthylsulfoxyde. Après environ 2 h à température ambiante, on chauffe 10 mn entre 30° et 35°C, puis verse sur 12 cm³ d'eau contenant 0,2 g de phosphate monosodique et

extrait à l'éther. La phase étherée est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée et évaporée à sec. On purifie sur silice (éluant CH_2Cl_2 -acétate d'éthyle (99-1)) et obtient 0,249 g de produit attendu. $F = 115^\circ\text{C}$.

5 Micro-analyse

| | C | H | F | N |
|------------|-------|------|-------|-------|
| % calculés | 55,29 | 4,09 | 20,58 | 11,38 |
| % trouvés | 55,3 | 4,1 | 20,25 | 11,3 |

IR CHCl_3

| | |
|------------|-------------------------------------|
| 10 -C≡N | 2238 cm^{-1} |
| -C=O | 1776 - 1723 cm^{-1} |
| Aromatique | 1616 - 1575 - 1505 cm^{-1} |

UV EtOH

Max 260 nm $\epsilon = 15600$

15 Infl 287 nm

EXEMPLE 11 : 1,5-diméthyl 5-(fluorométhyl) 3-(4-nitro 3-(trifluorométhyl) phényl) 2,4-imidazolidinedione

On introduit 1 ml de tétrahydrofuranne, refroidit à environ -60°C , ajoute 0,09 ml de diéthylaminosulfure trifluorure et ajoute goutte à goutte une solution refroidie à environ -60°C de 210 mg du produit de l'exemple 5 et 2,5 ml de tétrahydrofuranne. On rince avec 0,5 ml de tétrahydrofuranne, laisse remonter à température ambiante, ramène à une température d'environ -60°C et ajoute 0,1 ml de diéthylaminosulfure trifluorure.

Au bout de 1 h 20, on verse sur 8 ml de bicarbonate de sodium et extrait à l'éther. On lave la phase organique à l'eau salée, sèche, évapore le solvant sous pression réduite et purifie sur silice avec pour éluant CH_2Cl_2 - Me_2CO (99-1). On obtient 152 mg de produit attendu (cristaux blancs).

$F = 118-119^\circ\text{C}$.

Micro-analyse

| | C | H | F | N |
|--------------|-------|------|-------|-------|
| % calculés | 44,71 | 3,17 | 21,76 | 12,03 |
| 35 % trouvés | 44,9 | 3,1 | 21,42 | 11,9 |

IR CHCl_3

| | |
|---------------|--|
| -C=O | 1786 - 1732 cm^{-1} |
| Aromatique et | 1618 - 1597 - 1546 - 1498 cm^{-1} |

UV EtOH

Infl 214 nm $\epsilon = 13400$
 Max 267 nm $\epsilon = 6200$
 Infl 320 nm

5 **EXEMPLE 12** : 3-(4-cyano 3-(trifluorométhyl) phényl) 5,5-diméthyl 2,4-dioxo 1-imidazolidinacétonitrile

On introduit 78 mg d'hydrure de sodium à 50 % et 0,5 ml de diméthylformamide puis ajoute goutte à goutte à -26°C, 450 mg du produit de l'exemple 8 de la demande de brevet
 10 européen EP 0494819 et 3,5 ml de diméthylformamide. On rince avec 0,5 ml de diméthylformamide et après la fin de dégagement d'hydrogène, ajoute en 1 fois 0,11 ml de bromoacétonitrile .

Après 40 mn, on verse sur 30 ml d'eau glacée contenant
 15 environ 0,5 g phosphate monopotassique et extrait à l'éther. On lave à l'eau puis à l'eau salée, sèche, évapore le solvant sous pression réduite et reprend le résidu dans 15 ml d'acétate d'éthyle. On purifie sur silice avec pour éluant CH₂Cl₂-Me₂CO (98-2) puis dissout le produit brut obtenu dans 60 ml
 20 d'isopropanol à 70°C, rince à l'isopropanol et concentre à environ 15 ml. On glace 1 h, essore, sèche et obtient 355 mg de produit attendu (cristaux blancs). F = 186-187°C.

Micro-analyse

| | C | H | F | N |
|---------------|-------|------|-------|-------|
| 25 % calculés | 53,57 | 3,30 | 16,95 | 16,66 |
| % trouvés | 53,7 | 3,1 | 17,00 | 16,7 |

IR CHCl₃

| | |
|------------|-------------------------------------|
| C=O | 1790 - 1733 cm ⁻¹ |
| Aromatique | 1615 - 1575 - 1505 cm ⁻¹ |
| 30 C≡N | 2238 cm ⁻¹ |

UV EtOH

Max 254 nm $\epsilon = 17200$
 Infl 276 nm $\epsilon = 4600$
 Infl 284 nm $\epsilon = 2500$

35 **EXEMPLE 13** : 4-(4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-(2-fluoroéthyl) 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile

On introduit 104 ml d'hydrure de sodium à 50 %, ajoute goutte à goutte en environ 20 mn la solution de 600 mg du

produit de l'exemple 8 de la demande de brevet européen EP 0494819 et 5 ml de diméthylformamide. On rince avec 0,5 ml de diméthylformamide et après cessation du dégagement d'hydrogène, ajoute 0,16 ml de 1-bromo 2-fluoroéthane. On rajoute 5 alors 98 ml d'hydrure de sodium 50 % puis après environ 10 mn, 0,1 ml de 1-bromo 2-fluoroéthane et chauffe à 50°C. On ramène à température ambiante, verse sur 20 ml d'eau contenant 200 mg phosphate monopotassique et extrait à l'éther. On lave à l'eau puis à l'eau salée, sèche, évapore le solvant sous pression réduite, dissout dans 20 ml Me₂CO et purifie sur silice (éluant CH₂Cl₂-acétate d'éthyle (99-1)). On obtient 200 mg de produit attendu (cristaux blancs).

F = 108-109°C.

Micro-analyse

| | | | | | |
|----|------------|-------|------|-------|-------|
| 15 | | C | H | F | N |
| | % calculés | 52,48 | 3,82 | 22,14 | 12,24 |
| | % trouvés | 52,4 | 3,7 | 22,00 | 12,4 |

IR CHCl₃

| | | |
|----|------------|-------------------------------------|
| | C≡N | 2236 cm ⁻¹ |
| 20 | C=O | 1780 - 1728 cm ⁻¹ |
| | Aromatique | 1618 - 1580 - 1504 cm ⁻¹ |

EXEMPLE 14 : 4-(4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-(2,2,2-trifluoroéthyl) 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile

On introduit 0,125 g d'hydrure de sodium à 50 % dans 25 l'huile et coule en 20 mn, 0,742 g du produit de l'exemple 8 de la demande de brevet européen EP 0494819 en solution dans 7,5 cm³ de diméthylsulfoxyde et rince avec 1 cm³ de diméthylsulfoxyde. Après la fin du dégagement d'hydrogène, on maintient l'agitation environ 20 mn et coule 0,5 cm³ de iodotri- 30 fluorométhane et ajoute 0,5 cm³ d'éther 15-crown-5. On maintient à 60°C pendant 16 heures. Après addition de 0,25 cm³ de iodotrifluorométhane, on poursuit le chauffage pendant environ 19 h à 80°C. On verse alors sur 30 cm³ d'eau + 0,5 g de phosphate monosodique et extrait à l'éther.

35 La phase étherée est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée et évaporée à sec. On purifie sur silice (éluant CH₂Cl₂-acétate d'éthyle (99-1)), puis recristallise dans 10 cm³ d'isopropanol et obtient 0,262 g de

produit attendu (cristaux blancs). F = 110°C.

Micro-analyse

| | C | H | F | N |
|-------------|------|------|-------|-------|
| % calculés | 47,5 | 2,92 | 30,05 | 11,08 |
| 5 % trouvés | 47,3 | 2,8 | 30,0 | 11,0 |

IR CHCl₃

Absence de N-H

>C=O 1790 - 1732 cm⁻¹

Aromatique 1616 - 1578 - 1505 cm⁻¹

10 C≡N 2235 cm⁻¹

UV EtOH

Max 255 nm ε = 16400

Infl 276 nm ε = 4400

Infl 285 nm ε = 2400

15 **EXEMPLE 15** : 4-(4,4-diméthyl 3-(2-fluoroéthyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile

Stade A : 4-[3-(2-fluoroéthyl) 5-imino 4,4-diméthyl 2-thioxo 1-imidazolidinyl] 2-(trifluorométhyl) benzonitrile

On introduit 1,86 g de 2-[(2-fluoroéthyl) amino] 2-méthyl propanenitrile et 0,55 cm³ de triéthylamine dans 12 cm³ de 1,2-dichloroéthane. On refroidit à 0°C et coule en environ 25 mn à une température d'environ 0°C, 2,97 g de l'isothiocyanate obtenu comme à la préparation 2 en solution dans 22 cm³ de 1,2-dichloroéthane. On poursuit l'agitation 25 pendant 7 h à la température ambiante puis évapore le solvant sous pression réduite. On purifie sur silice (éluant CH₂Cl₂-acétone (95-5) puis (97-3)), reprend avec quelques cm³ d'éther, essore, sèche et obtient 1,84 g de produit attendu. F = 160°C.

30 IR CHCl₃

C=NH 3308 cm⁻¹

C≡N 2236 cm⁻¹

Système conjugué 1677 cm⁻¹

+ 1604 cm⁻¹

35 aromatiques 1576 - 1504 cm⁻¹

Stade B : 4-(4,4-diméthyl 3-(2-fluoroéthyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile

A 1,65 g du produit obtenu au stade A ci-dessus, en

solution dans 60 cm³ de méthanol, on ajoute goutte à goutte 6,9 cm³ d'acide chlorhydrique 2N. Après environ 1 h 30 à 50°C, on neutralise au bicarbonate de sodium et distille le méthanol. On reprend à l'eau, extrait à l'éther, lave la phase étherée avec une solution de chlorure de sodium et sèche. Après purification sur silice avec pour éluant CH₂Cl₂ et recristallisation dans 15 cm³ d'isopropanol, on obtient 2,99 g de produit attendu (cristaux blancs). F = 135°C

Micro-analyse

| | | | | | | |
|----|------------|-------|------|-------|-------|------|
| 10 | | C | H | F | N | S |
| | % calculés | 50,14 | 3,65 | 21,15 | 11,69 | 8,92 |
| | % trouvés | 50,1 | 3,60 | 21,0 | 11,7 | 9,2 |

IR CHCl₃

Absence de =C-NH

| | | |
|----|----------------|-----------------------|
| 15 | >C=O | 1758 cm ⁻¹ |
| | N≡C | 2236 cm ⁻¹ |
| | Syst. conjugué | 1610 cm ⁻¹ |
| | + | 1576 cm ⁻¹ |
| | Aromatique | 1504 cm ⁻¹ |

20 UV EtOH

| | | |
|-----|--------|-----------|
| Max | 233 nm | ε = 17700 |
| Max | 253 nm | ε = 21600 |

EXEMPLE 16 : 3-(4-cyano 3-(trifluorométhyl) phényl) 2,4-dioxo 5-(hydroxyméthyl) 5-méthyl 1-imidazolidinacétonitrile

25 On procède comme à l'exemple 2, à partir du produit de l'exemple 1, en remplaçant au 2) de l'exemple 2 le iodométhyle par du bromocyanométhyle et obtient ainsi le produit attendu. F = 171°C.

EXEMPLE 17 : 3-(4-cyano 3-(trifluorométhyl) phényl) 2,4-dioxo

30 **5-(fluorométhyl) 5-méthyl 1-imidazolidinacétonitrile**

On procède comme pour la préparation de l'exemple 6, en y remplaçant le produit de l'exemple 2 par le produit de l'exemple 16 et obtient ainsi le produit attendu. F = 175°C.

EXEMPLE 18 : (±) 4-[2-oxo 5-imino [(4-fluorophényl) thio]

35 **méthyl] 4-méthyl 1-imidazolidinyl 2-trifluorométhyl benzonitrile**

Stade A : (±) 3-[(4-fluorophényl) thio] 2-amino 2-méthyl propane nitrile

A 2,21 g de cyanure de sodium dans 45 ml d'eau, on ajoute successivement une solution de 4,81 g de chlorure d'ammonium dans 12 ml d'eau et 24,6 ml d'ammoniaque 25°Bé puis une solution de 8,32 g de 1-[4-fluorophénylthio] 2-propanone préparé ainsi qu'il est indiqué dans le brevet 82 46399 E, dans 21 ml d'éthanol à 96,2 %. On maintient à 60°C et agite pendant environ 22 h. On refroidit à 0°C/+4°C, rince à l'éthanol, distille, décante, extrait la phase aqueuse au CH₂Cl₂, lave au chlorure de sodium en solution saturée, sèche et évapore le solvant sous pression réduite. On purifie par chromatographie sur silice avec pour éluant cyclohexane-acétate d'éthyle (50-50) et obtient 14,50 g de produit attendu.

IR CHCl₃

| | |
|------------------|------------------------------|
| 15 Absorption NM | 3382 - 3327 cm ⁻¹ |
| Aromatique | 1591 - 1491 cm ⁻¹ |
| -C≡N | 2228 cm ⁻¹ |

Stade B : (±) 4-[2-oxo 5-imino [(4-fluorophényl) thio] méthyl] 4-méthyl 1-imidazolidinyl 2-trifluorométhyl benzo-nitrile

On introduit 9,8 g du produit obtenu au stade A ci-dessus, 35 ml de 1,2-dichloroéthane, et ajoute 0,2 ml triéthylamine. On refroidit à 5°C et introduit en 12 mn à une température entre 5°C et 10°C la solution de 7,7 g du produit obtenu à la préparation 1 et 40 ml de 1,2-dichloroéthane.

On rince avec 5 ml de dichloroéthane et abandonne 16 heures à la température ambiante. On évapore le solvant sous pression réduite, purifie sur silice (éluant CH₂Cl₂-Me₂CO (93-7)), puis dissout dans 100 ml d'isopropanol à environ 60°C, filtre, rince avec 20 ml d'isopropanol chaud, concentre, glace pendant environ 3 h, essore, rince à l'isopropanol glacé et sèche. On obtient 2,815 g de produit attendu (cristaux blancs) F = 150°C.

Micro-analyse

| | | | | | |
|------------|-------|------|-------|-------|------|
| 35 | C | H | F | N | S |
| % calculés | 54,03 | 3,34 | 17,99 | 13,26 | 7,59 |
| % trouvés | 54,1 | 3,30 | 17,9 | 13,1 | 7,7 |

IR CHCl₃

| | |
|------------|--|
| C=O | 1756 cm ⁻¹ |
| C=N | 1669 cm ⁻¹ |
| NH | 3444 cm ⁻¹ |
| Aromatique | 1614 - 1591 - 1505 - 1491 cm ⁻¹ |

5 C=N existe

EXEMPLE 19 : 4-[2,5-dioxo 4-[(4-fluorophényl) thio] méthyl] 4-méthyl 1-imidazolidinyl] 2-trifluorométhyl benzonitrile

On introduit 3,95 g du produit obtenu à l'exemple 18, 14 ml d'acide chlorhydrique 22°Bé et 14 ml d'eau et chauffe
10 la suspension à reflux.

Au bout d'environ 1 h 30, on ramène à température ambiante, verse sur glace + eau 100 g (1-1) et extrait à l'acétate d'éthyle. On lave la phase organique à l'eau, puis au bicarbonate de sodium en solution saturée, enfin avec du
15 chlorure de sodium en solution saturée et évapore le solvant. On purifie par chromatographie sur silice (éluant CH₂Cl₂-Me₂CO (95-5)). On reprend par 50 ml d'éthanol 100 à 50°C, filtre, rince avec 5 ml d'éthanol chaud, concentre et abandonne 16 heures au réfrigérateur à environ 0° à + 4°C.

20 On essore, rince à l'éthanol glacé et sèche. On obtient 3,55 g de produit attendu (cristaux blancs). F = 153°C.

Micro-analyse

| | C | H | F | N | S |
|--------------|------|------|-------|------|------|
| % calculés | 53,9 | 3,09 | 17,95 | 9,92 | 7,57 |
| 25 % trouvés | 53,9 | 3,1 | 18,3 | 9,8 | 7,8 |

IR CHCl₃

| | |
|----------------|--|
| C=O | 1791 - 1734 cm ⁻¹ |
| NH | 3439 cm ⁻¹ |
| C=N | 2236 cm ⁻¹ |
| 30 Aromatiques | 1615 - 1591 - 1505 - 1492 cm ⁻¹ |

EXEMPLE 20 : 4-(2,5-dioxo 3-(2-fluoroéthyl) 4-((4-fluorophényl) thiométhyl) 4-méthyl 1-imidazolidinyl 2-(trifluorométhyl) benzonitrile

A 0,031 g de d'hydruure de sodium à 50 % dans l'huile on
35 coule en environ 10 mn goutte à goutte la solution de 0,254 g du produit obtenu comme à l'exemple 19 dans 2,2 cm³ de diméthylsulfoxyde. L'agitation est maintenue environ 40 mn. Puis on ajoute goutte à goutte en environ 5 mn, la solution de

0,54 cm³ de 1-bromo 2-fluoroéthane dans 0,7 cm³ de diméthylsulfoxyde.

Après 30 mn d'agitation, on verse sur 0,4 g de phosphate monosodique, eau + glace. On extrait à l'éther, lave la phase organique avec une solution saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant sous pression réduite. Après purification sur silice (éluant CH₂Cl₂-acétate d'éthyle (100-0,5)) puis recristallisation dans 15 cm³ d'isopropanol, on obtient 0,175 g de produit attendu (cristaux blancs).

10 F = 155°C.

Micro-analyse

| | C | H | F | N | S |
|------------|-------|------|-------|------|------|
| % calculés | 53,73 | 3,43 | 20,23 | 8,95 | 6,83 |
| % trouvés | 53,5 | 3,2 | 20,5 | 9,0 | 7,1 |

15 IR CHCl₃

Absence de =C-NH

C≡N ~ 2235 cm⁻¹

>C=O 1780 - 1727 cm⁻¹

Aromatiques 1616 - 1591 - 1505 - 1492 cm⁻¹

20 UV EtOH

Max 255 nm ε = 18600

Infl 278 nm ε = 8000

Infl 287 nm ε = 4400

EXEMPLE 21 : 4-(4,4-bis(hydroxyméthyl) 3-méthyl 5-oxo 2-

25 thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile

Stade A : 2-(méthylamino) 2-[[(tétrahydro 2-H-pyranl 2-yl)

oxy] méthyl] 3-[(tétrahydro 2H-pyran 2-yl) oxy propanenitrile

On introduit 2,7 g de 1,3-bis[(tétrahydro 2H-pyran-2-yl) oxy] 2-propanone obtenu ainsi qu'il est ci-dessous, 5 ml

30 d'eau et 0,77 g de méthylamine chlorhydrate puis ajoute en

5 mn, 503 mg de cyanure de sodium et 3 ml d'eau. Après 2

heures et demie de réaction, on extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique à l'eau salée, évapore le

solvant sous pression réduite. On obtient 3,3 g de produit

35 attendu, utilisé tel quel pour le stade suivant.

IR CHCl₃

NH 3346 cm⁻¹

C≡N 2230 cm⁻¹

C=O 1732 cm^{-1}

Préparation du 1,3-bis-[(tétrahydro 2H-pyran 2-yl) oxy] 2-propanone utilisé au départ de l'exemple 21

On chauffe à 70°C, 9 g de 1,3-dihydroxyacétone dimer en suspension dans 60 ml de dioxane et ramène à température ambiante. On ajoute 20 ml de 3,4-dihydro 2,4-pyrane puis 300 mg d'acide paratoluène sulfonique, H_2O en maintenant la température inférieure à 40°C. On maintient 16 heures sous agitation, verse sur 300 ml d'une solution saturée en bicarbonate de sodium, lave la phase organique à l'eau salée, sèche et évapore le solvant sous pression réduite. Après chromatographie du résidu sur silice (éluant cyclohexane-acétate d'éthyle-triéthylamine (8-2-0,5), on obtient 17 g de produit attendu. RF = 0,2.

15 Stade B : 2-(trifluorométhyl) 4-[4,4-bis-[(tétrahydro 2-H-pyran 2-yl) oxy] méthyl] 5-imino 3-méthyl 2-thioxo 1-imidazolidinyl] benzonitrile

On introduit 2,39 g de l'isothiocyanate obtenu à la préparation 2 et 10 ml de 1,2-dichloroéthane. Puis on ajoute goutte à goutte à la solution refroidie à +5°C, 3,2 g du produit obtenu au stade A ci-dessus, 0,4 ml de triéthylamine, et 10 ml de 1,2-dichloroéthane. Après environ 1 h 20 de chauffage on évapore le solvant et purifie sur silice (éluant acétate d'éthyle 7 cyclo-hexane 3). On obtient 3,82 g du produit attendu.

IR CHCl_3

>C=NH 3314 cm^{-1}

$\text{C}\equiv\text{N}$ 2230 cm^{-1}

C=N 1678 - 1670 - 1876

30 C=S 1505 - 1495 cm^{-1}

Aromatiques

Stade C : 4-(4,4-bis(hydroxyméthyl) 3-méthyl 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile

On introduit 3,8 g du produit obtenu au stade B ci-dessus dans 38 ml de méthanol et 19 ml d'acide chlorhydrique 2N, puis chauffe à reflux. Au bout d'environ 2 h, on verse sur 200 ml d'eau et extrait à l'éther puis à l'acétate d'éthyle. On joint les phases organiques et les lave à l'eau

salée puis évapore le solvant. On purifie sur silice (éluant CH_2Cl_2 -MeOH (95-5)) puis dissout dans 30 ml d'éther isopropylique au reflux, filtre et concentre partiellement. On glace pendant environ 1 h et essore. On obtient 282 mg de produit 5 attendu (cristaux jaunes). F = 169-170°C.

Micro-analyse

| | C | H | F | N | S |
|------------|-------|------|-------|-------|------|
| % calculés | 46,80 | 3,37 | 15,86 | 11,69 | 8,92 |
| % trouvés | 46,8 | 3,3 | 15,9 | 11,5 | 9,0 |

10 IR Nujol

| | |
|--------------------------|-------------------------------------|
| OH/NH | 3410 - 3385 cm^{-1} |
| $\text{C}\equiv\text{N}$ | 2240 cm^{-1} |
| $\text{C}=\text{O}$ | 1720 cm^{-1} |
| Aromatiques | 1608 - 1580 - 1568 cm^{-1} |

15 UV EtOH

| | | |
|-----|--------|--------------------|
| Max | 234 nm | $\epsilon = 17600$ |
| Max | 256 nm | $\epsilon = 23200$ |

EXEMPLE 22 : 4-(4,4-bis(1-oxopropoxy) méthyl) 3-méthyl 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile

20 On introduit 200 mg du produit de l'exemple 21 dans 2 ml de pyridine et 25 mg de 4-diméthylamino pyridine puis ajoute 16 ml d'anhydride propionique. Après 25 mn de réaction, on verse sur 20 ml de bicarbonate de sodium et extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique à l'eau salée, 25 sèche, évapore le solvant et distille 3 fois avec 30 ml de toluène. On purifie sur silice (éluant CH_2Cl_2), puis cristallise dans l'éther et obtient 239 mg de produit attendu (cristaux blancs). F = 117-118°C.

Micro-analyse

| | C | H | F | N | S |
|------------|-------|------|-------|------|------|
| % calculés | 50,95 | 4,27 | 12,09 | 8,91 | 6,80 |
| % trouvés | 51,2 | 4,5 | 12,1 | 8,8 | 6,9 |

IR CHCl_3

$>\text{C}=\text{O}$ 1755 - 1762 cm^{-1}

35 $\text{C}\equiv\text{N}$ 2235 cm^{-1}

Aromatiques et $\text{C}=\text{S}$ 1615 - 1580 - 1504 - 1488 cm^{-1}

UV EtOH

Infl 236 nm $\epsilon = 18800$

Max 253 nm $\epsilon = 22600$

Infl 265 nm $\epsilon = 18200$

EXEMPLE 23 : 4-(4,4-bis(fluorométhyl) 3-méthyl 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile

5 On refroidit 1 ml de tétrahydrofuranne à -50°C et ajoute 0,66 ml de diéthylaminosulfure trifluorure puis goutte à goutte la solution refroidie à une température d'environ -50°C de 360 mg du produit de l'exemple 21 dans 4 ml de tétrahydrofuranne. On chauffe à une température d'environ
10 30°C .

Au bout d'environ 30 mn, on verse goutte à goutte sur 50 ml d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium extrait au chloroforme, lave la phase organique à l'eau salée et évapore le solvant. On purifie sur silice avec pour éluant
15 CH_2Cl_2 -cyclohexane (9-1) puis dissout dans 20 ml d'isopropanol à une température d'environ 60°C . On filtre, rince avec 1 ml d'isopropanol et concentre, glace 1 h et essore. On obtient 314 mg de produit attendu (cristaux blancs). $F = 122-123^{\circ}\text{C}$.

20 Micro-analyse

| | C | H | F | N | S |
|------------|-------|------|-------|-------|------|
| % calculés | 46,28 | 2,77 | 26,15 | 11,56 | 8,82 |
| % trouvés | 46,3 | 2,7 | 25,7 | 11,25 | 8,8 |

IR CHCl_3

25 $\text{C}\equiv\text{N}$ 2236 cm^{-1}

$\text{C}=\text{O}$ 1763 cm^{-1}

Aromatiques 1615 - 1580 - 1504 - 1487 cm^{-1}

UV EtOH

Infl 237 nm $\epsilon = 20300$

30 Max 250 nm $\epsilon = 22000$

Infl 266 nm $\epsilon = 17100$

EXEMPLE 24 : 4-(4,4-bis(hydroxyméthyl) 3-méthyl 2,5-dioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile

1) Formation des éthers tétrahydropyraniques

35 On introduit 360 mg du produit de l'exemple 21 dans 5 ml de tétrahydrofuranne, 1 ml de 3,4-dihydro 2H pyran, et 15 mg d'acide para toluène sulfonique, H_2O .

Après environ 40 mn, on verse 10 ml d'une solution

aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et 1 ml triéthylamine, extrait au chloroforme, lave à l'eau salée, sèche et évapore le solvant.

On purifie sur silice (éluant CH_2Cl_2 -MeOH (93-7)) et obtient 600 mg de produit attendu, utilisé tel quel pour le stade suivant.

2) Passage à l'hydantoïne

On introduit 600 mg du diéther obtenu en 1) dans 4 ml de diméthylformamide et ajoute 55 mg d'hydruure de sodium à 50 %, puis après cessation de dégagement d'hydrogène, 0,09 ml d'iodure de méthyle. Environ 40 mn après, on ajoute successivement 110 mg d'hydruure de sodium à 50 %, puis 10 mn après 0,18 ml d'iodure de méthyle. On verse le mélange réactionnel sur 10 ml d'eau glacée contenant 1,3 g de phosphate monopotassique et extrait à l'éther. On lave la phase organique à l'eau salée, sèche et évapore le solvant. On purifie sur silice (éluant CH_2Cl_2 -acétate d'éthyle (92,5-7,5)) et obtient 370 mg de produit attendu, utilisé tel quel pour le stade suivant.

20 3) Déprotection des éthers pyraniques

On introduit 370 mg de produit obtenu ci-dessus en 2) dans 4 ml de méthanol et 2 ml d'acide chlorhydrique 2N puis porte la solution à 60°C pendant environ 2 h.

On verse alors sur 15 ml d'eau salée, sèche, évapore le solvant puis dissout le résidu dans 20 ml d'acétone et évapore à sec. On purifie sur silice (éluant CH_2Cl_2 -MeOH (92,5-7,5)) puis recristallise dans l'acétone et obtient 197 mg de produit attendu (cristaux blancs) $F = 217-218^\circ\text{C}$.

UV EtOH

30 Max 263 nm $\epsilon = 14600$

Infl 237, 278, 287 nm

EXEMPLE 25 : 4-(4,4-bis(hydroxyméthyl) 3-méthyl 5-imino 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile

On procède comme à l'exemple 21 et obtient au stade C de la préparation de l'exemple 21, 421 mg de produit attendu.

IR

C≡N 2230 cm^{-1}

C=N, C=S 1680 - 1614 - 1580 - 1510 cm^{-1}

Aromatiques

EXEMPLE 26 :

On a préparé des comprimés ayant la composition suivante:

- 5 - Produit de l'exemple 3 100 mg
 - Excipient q.s. pour un comprimé terminé à 300 mg
 (Détail de l'excipient : lactose, amidon, talc, stéarate de magnésium).

10 **ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES PRODUITS DE L'INVENTION**

1) Etude de l'affinité des produits de l'invention pour le récepteur androgène

Récepteur androgène.

- 15 Des rats mâles Sprague Dawley EOPS de 180-200 g, castrés de 24 heures, sont sacrifiés, les prostates prélevées, pesées et homogénéisées à 0°C à l'aide d'un potter verre-verre, dans une solution tamponnée (Tris 10mM, saccharose 0,25M, PMSF (phénylméthanesulfonylfluoride) 0,1mM, Molybdate de sodium
 20 20mM, HCl pH 7,4 ; auxquels on ajoute extemporanément 2mM de DTT (DL dithiothreitol), à raison de 1 g de tissu pour 8 ml de tampon.

- L'homogénat est ensuite ultracentrifugé à 0°C, 30 minutes à 209 000 g. Des aliquotes du surnageant obtenu
 25 (=cytosol), sont incubées 30 minutes et 24 heures à 0°C, avec une concentration constante (T) de Testostérone tritiée et en présence de concentrations croissantes (0 à $2500 \cdot 10^{-9}M$), soit de testostérone froide, soit des produits à tester. La concentration de Testostérone tritiée liée (B) est ensuite
 30 mesurée dans chaque incubat par la méthode d'adsorption au charbon-dextran.

Calcul de l'affinité relative de liaison (ARL).

- On trace les 2 courbes suivantes : le pourcentage de l'hormone tritiée liée B/T en fonction du logarithme de la
 35 concentration de l'hormone de référence froide et B/T en fonction du logarithme de la concentration du produit froid testé. On détermine la droite d'équation $I_{50} = (B/T_{max} + B/T_{min})/2$.

B/T max= % de l'hormone tritiée liée pour une incubation de cette hormone tritiée à la concentration (T).

B/T min= % de l'hormone tritiée liée pour une incubation de cette hormone tritiée à la concentration (T) en présence d'un grand excès d'hormone froide ($2500 \cdot 10^{-9}M$).

Les intersections de la droite I_{50} et des courbes, permettent d'évaluer les concentrations de l'hormone de référence froide (CH) et du produit froid testé (CX) qui inhibent de 50 % la liaison de l'hormone tritiée sur le récepteur. L'affinité relative de liaison (ARL) du produit testé est déterminé par l'équation $ARL = 100 (CH)/(CX)$.

On obtient les résultats suivants exprimés en ARL.

Produit de référence (Testostérone) : 100

| | | |
|----|----------------------|------------------------|
| 15 | Produit des exemples | Incubation : 24 heures |
| | 3 | 6 |
| | 6 | 16 |

20 2) Détermination de l'activité androgène ou anti-androgène des produits de l'invention à l'aide du dosage de l'ornithine décarboxylase (ODC).

- Protocole de traitement

Des souris mâles SWISS âgées de 6 semaines, et castrées de 24 heures, reçoivent par voie orale ou percutanée les produits à étudier (suspension en méthyl cellulose à 0,5 % ou en solution dans l'éthanol), simultanément avec une injection sous-cutanée de Propionate de testostérone 3 mg/kg (solution dans l'huile de maïs) pour déterminer l'activité anti-androgène. L'activité agoniste est déterminée en l'absence de propionate de testostérone.

Le Propionate de testostérone est administré sous un volume de 10 ml/kg.

20 heures après les traitements, les animaux sont sacrifiés, les reins prélevés, puis homogénéisés à 0°C, à l'aide d'un broyeur téflon-verre dans 10 volumes de tampon Tris-HCl 50 mM (pH 7,4) contenant 250 uM de phosphate de pyridoxal,

0,1 mM EDTA, et 5 mM de dithiothreitol. L'homogenat est ensuite centrifugé à 209000 g pendant 30 mn.

- Principe de dosage

A 37°C, l'ornithine décarboxylase rénale transforme un mélange isotopique d'ornithine froide et d'ornithine tritiée en putrescine froide et putrescine tritiée.

La putrescine est ensuite recueillie sur des papiers sélectifs, échangeurs d'ions. Après séchage, l'excès d'ornithine tritiée et froide non transformée est éliminé, par 3 lavages d'ammoniaque 0,1 M. Les papiers sont séchés, puis la radioactivité est comptée après addition de scintillant Aqualite.

Les résultats sont exprimés en fmoles (10^{-15} M) de putrescine tritiée formée/heure/mg de protéines.

Les résultats sont exprimés en % d'inhibition de l'ODC des témoins ne recevant que le propionate de testostérone.

Test : les produits sont administrés par voie percutanée à 1,5 mg/kg sous un volume de 10 μ l.

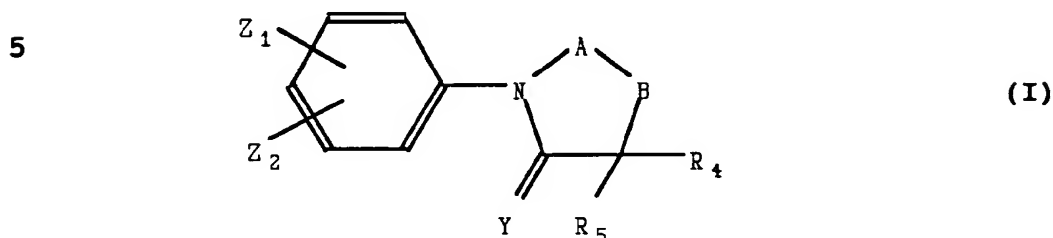
20

| Produits des exemples | Test |
|-----------------------|------|
| 3 | 47 |
| 6 | 84 |

Conclusion : Les tests indiqués ci-dessus montrent que les produits de l'invention testés possèdent une forte activité anti-androgène.

REVENDICATIONS

1) a) Les produits de formule générale (I) :

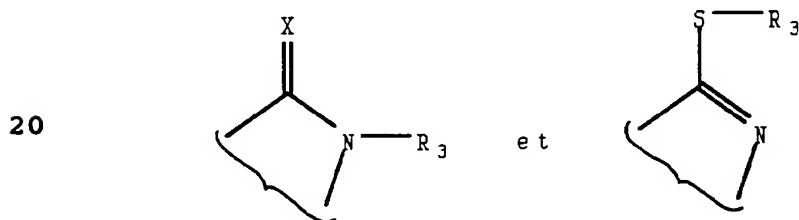


dans laquelle :

Z_1 et Z_2 identiques ou différents représentent un radical cyano, nitro, un atome d'halogène, un radical trifluorométhyle ou un radical carboxy libre estérifié amidifié ou

15 salifié,

le groupement -A-B- est choisi parmi les radicaux



dans lesquels X représente un atome d'oxygène ou de soufre et

25 R_3 est choisi parmi les radicaux suivants :

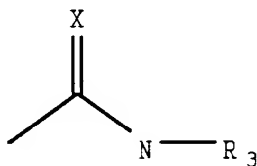
- un atome d'hydrogène,
- les radicaux alkyle, alkényle, alkynyle, aryle ou aryl-alkyle ayant au plus 12 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants
- 30 choisis parmi les radicaux hydroxy, éventuellement estérifié, étherifié ou protégé, halogène, mercapto, cyano, acyle ou acyloxy ayant au plus 7 atomes de carbone, S-aryle éventuellement substitué, dans lequel l'atome de soufre est éventuellement oxydé sous forme de sulfoxyde ou de sulfone, car-
- 35 boxy libre, estérifié, amidifié ou salifié, amino, mono ou dialkylamino ou un radical cyclique comprenant 3 à 6 chaînons et renfermant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes choisis parmi les atomes de soufre, d'oxygène ou d'azote,

les radicaux alkyle, alkényle ou alkynyle étant de plus éventuellement interrompus par un ou plusieurs atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre éventuellement oxydé sous forme de sulfoxyde ou de sulfone,

5 les radicaux aryle et aralkyle étant de plus éventuellement substitués par un radical alkyle, alkényle ou alkynyle, alkoxy, alkényloxy, alkynyloxy ou trifluorométhyle, Y représente un atome d'oxygène ou de soufre ou un radical NH,

10 R_4 et R_5 identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 12 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène, le radical hydroxyle éventuellement estérifié, éthérifié ou protégé, les
 15 radicaux phénylthio et alkylthio linéaire ou ramifié renfermant au plus 8 atomes de carbone, les radicaux phénylthio et alkylthio, dans lesquels l'atome de soufre peut être oxydé en sulfoxyde ou sulfone, étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, le
 20 radical hydroxyle éventuellement estérifié, éthérifié ou protégé, le radical carboxy libre, estérifié, amidifié ou salifié, amino, mono ou dialkylamino, à l'exception des produits dans lesquels R_4 et R_5 identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 12
 25 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène et ceux dans lesquels l'un de R_4 ou R_5 représente un radical méthyle et l'autre représente un radical hydroxyméthyle, Y représente un atome d'oxygène ou un radical NH, le groupement -A-B- représente le radical

30

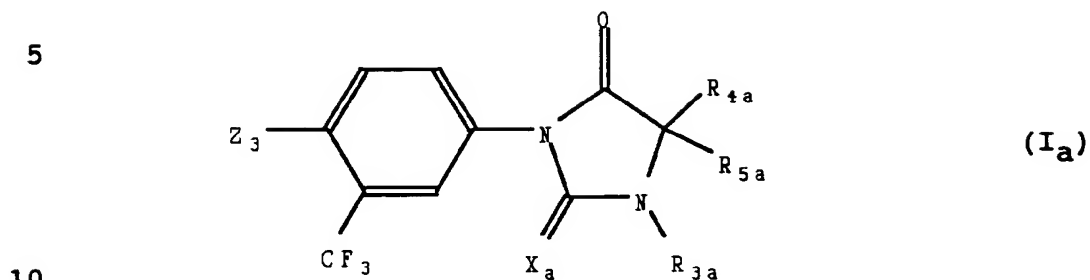


35

dans lequel X représente un atome d'oxygène et R_3 représente un atome d'hydrogène, Z_1 en position 4 représente un radical nitro et Z_2 en position 3 représente un radical trifluoro-

méthyle,

b) les produits de formule (I_a) :



dans laquelle Z₃ représente un radical cyano ou nitro,
R_{3a} représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle
linéaire ou ramifié, renfermant au plus 4 atomes de carbone,
15 éventuellement substitué par un atome de fluor ou un radical
cyano,

R_{4a} et R_{5a} sont tels que l'un représente un radical méthyle
et l'autre représente un radical méthyle substitué par un
atome de fluor ou bien R_{4a} et R_{5a} identiques représentent un
20 radical méthyle substitué par un atome de fluor, ou bien R_{4a}
et R_{5a} forment avec l'atome de carbone auquel ils sont liés
un radical cyclopentyle,

X_a représente un atome de soufre ou d'oxygène, à l'exception
du produit dans lequel Z₃ représente un radical cyano, X_a
25 représente un atome de soufre, R_{3a} représente un radical
méthyle et R_{4a} et R_{5a} forment avec l'atome de carbone auquel
ils sont liés un radical cyclopentyle,

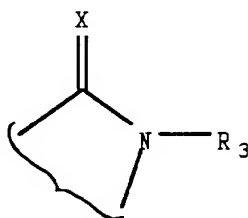
et c) les produits suivants :

- 3-(4-cyano 3-(trifluorométhyl) phényl) 5,5-diméthyl 2,4-
30 dioxo 1-imidazolidinacétonitrile,
 - 4-(4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-(2-fluoroéthyl) 1-imidazolidi-
nyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
 - 4-(4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-(2,2,2-trifluoroéthyl) 1-imida-
zolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
 - 35 - 4-(4,4-diméthyl 3-(2-fluoroéthyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imida-
zolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
- les dits produits de formules (I) et (I_a) et produits cités
ci-dessus étant sous toutes les formes isomères racémiques,

énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formules (I) et (I_a) et ci-dessus.

- 5 2) Les produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1, dans laquelle Z₁ et Z₂ représentent un radical trifluorométhyle, nitro ou cyano, Y représente un atome d'oxygène ou un radical NH, le groupement -A-B- représente le radical :

10



15

dans lequel X représente un atome d'oxygène ou de soufre, R₃ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle linéaire ou ramifié, renfermant au plus 6 atomes de carbone, éventuellement interrompu par un ou plusieurs atomes d'oxygène ou de soufre, un radical phényle ou pyridyle, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène, le radical phényle, hydroxyle éventuellement estérifié, étherifié ou protégé, alkoxy, cyano, trifluorométhyle, hydroxyalkyle, carboxy libre, estérifié, amidifié ou salifié, amino, mono ou dialkylamino, l'atome d'azote du radical pyridyle étant éventuellement oxydé,

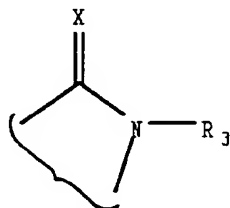
R₄ et R₅ représentent un radical alkyle, linéaire ou ramifié renfermant au plus 6 atomes de carbone, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les radicaux hydroxyle éventuellement estérifié, étherifié ou protégé, les atomes d'halogène et les radicaux alkylthio et phénylthio eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et le radical hydroxyle,

les dits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possi-

bles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

3) Les produits de formule (I) telle que définie à la revendication 1 ou 2 dans laquelle Z_1 et Z_2 représentent un radical trifluorométhyle, nitro ou cyano, Y représente un atome d'oxygène ou un radical NH, le groupement -A-B- représente le groupement :

10



15 dans lequel X représente un atome d'oxygène ou de soufre, R_3 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant de 1 à 6 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxyle éventuellement estérifié, étherifié ou
20 protégé, carboxyle libre, estérifié, amidifié ou salifié et cyano, le radical alkyle étant éventuellement interrompu par un ou plusieurs atomes d'oxygène ou de soufre, R_4 et R_5 représentent un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux choisis parmi le radical
25 hydroxyle éventuellement estérifié, étherifié ou protégé, les atomes d'halogène et les radicaux alkylthio et phénylthio eux-mêmes éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et le radical hydroxyle,

30 les dits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

35 4) Les produits de formule (I) tels que définis à la revendication 3, dans laquelle Y représente un atome d'oxygène ou un radical NH, Z_2 en position 3 représente un radical trifluorométhyle et Z_1 en position 4 représente un radical

cyano ou nitro,

X représente un atome d'oxygène ou de soufre,

R₃ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ayant au plus 4 atomes de carbone, éventuellement substitué par un
5 ou plusieurs radicaux choisis parmi les atomes d'halogène ou le radical cyano,

R₄ et R₅ identiques ou différents représentent un radical alkyle linéaire ou ramifié renfermant au plus 4 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical hydroxyle
10 éventuellement estérifié, éthérifié ou protégé, un atome d'halogène, ou un radical phénylthio éventuellement substitué par un atome d'halogène ou un radical hydroxyle libre, estérifié, éthérifié ou protégé,

les dits produits de formule (I) étant sous toutes les formes
15 isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I).

5) Les produits de formule (I) telle que définie à l'une
20 quelconque des revendications 1 à 4, dont les noms suivent :
- 2-(trifluorométhyl) 4-(4-(hydroxyméthyl) 4-méthyl 2,5-dioxo 1-imidazolidinyl) benzonitrile,
- 4-(3,4-diméthyl) 4-(hydroxyméthyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
25 - 2-(trifluorométhyl) 4-(4-(hydroxyméthyl) 3,4-diméthyl 2,5-dioxo 1-imidazolidinyl) benzonitrile,
- 4-(2,5-dioxo 3-(2-fluoroéthyl) 4-(hydroxyméthyl) 4-méthyl 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
- 1,5-diméthyl 5-(hydroxyméthyl) 3-(4-nitro 3-(trifluoro-
30 méthyl) phényle) 2,4-imidazolidinedione,

les dits produits de formule (I) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques
35 desdits produits de formule (I).

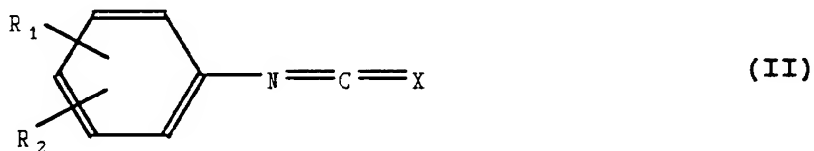
6) Les produits de formule (I_a) telle que définie à la revendication 1, dont les noms suivent :

- 4-(4-(fluorométhyl) 3,4-diméthyl) 2,5-dioxo 1-imidazoli-

- dinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
 - 4-(3,4-diméthyl) 4-(fluorométhyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
 - 4-(2,5-dioxo 3-(2-fluoroéthyl) 4-(fluorométhyl) 4-méthyl 1-
 5 imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
 - 4-(2,4-dioxo 1,3-diazaspiro(4.4)nonan-3-yl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
 - 4-(2,4-dioxo 1-(2-fluoroéthyl) 1,3-diazaspiro(4.4)nonan-3-yl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
 10 - 1,5-diméthyl 5-(fluorométhyl) 3-(4-nitro 3-(trifluorométhyl) phényl) 2,4-imidazolidinedione,
 - 3-(4-cyano 3-(trifluorométhyl) phényl) 2,4-dioxo 5-(fluorométhyl) 5-méthyl 1-imidazolidinacétonitrile,
 - 4-(4,4-bis-(fluorométhyl) 3-méthyl 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,
 15 les dits produits de formule (I_a) étant sous toutes les formes isomères racémiques, énantiomères et diastéréoisomères possibles, ainsi que les sels d'addition avec les acides minéraux et organiques ou avec les bases minérales et organiques desdits produits de formule (I_a).

7) Procédé de préparation des produits de formules (I) et (I_a), tels que définis à la revendication 1, caractérisé en ce que :

soit l'on fait agir en présence d'une base tertiaire un produit de formule (II) :



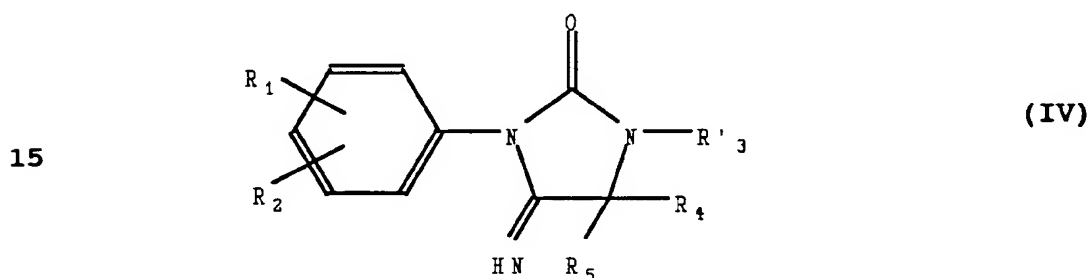
30

dans laquelle R₁, R₂ et X ont la signification indiquée ci-dessus, avec un produit de formule (III) :

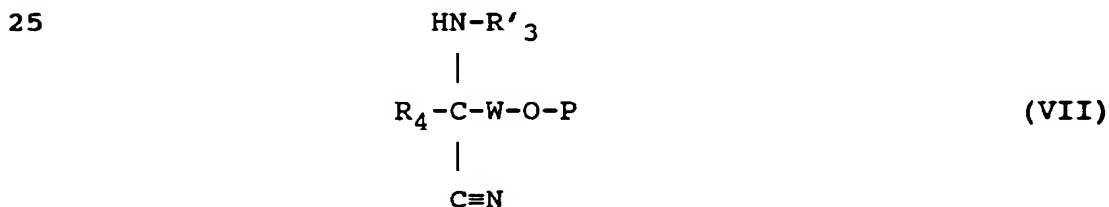


35

dans laquelle R_4 et R_5 ont la signification indiquée ci-dessus et R'_3 a les valeurs indiquées ci-dessus pour R_3 dans lequel les éventuelles fonctions réactives sont éventuellement protégées et étant entendu que R_4 et R_5 ne représentent pas simultanément un radical méthyle et que si R_1 représente un radical NO_2 en position 4, R_2 représente un radical CF_3 en position 3, X représente un atome d'oxygène et R'_3 représente un atome d'hydrogène, alors l'un de R_4 ou R_5 ne représente pas un radical CH_3 et l'autre un radical CH_2OH ,
 10 pour obtenir un produit de formule (IV) :

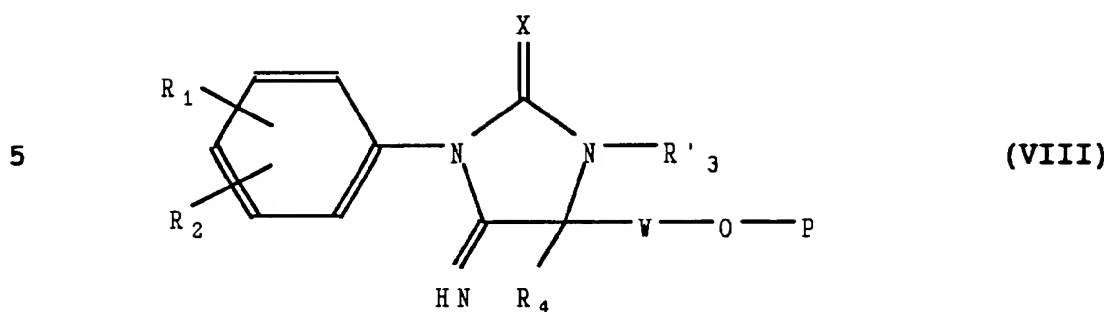


dans laquelle R_1 , R_2 , X, R'_3 , R_4 et R_5 ont la signification
 20 précédente,
soit l'on fait agir en présence d'une base tertiaire le produit de formule (II) tel que défini ci-dessus, avec un produit de formule (VII) :

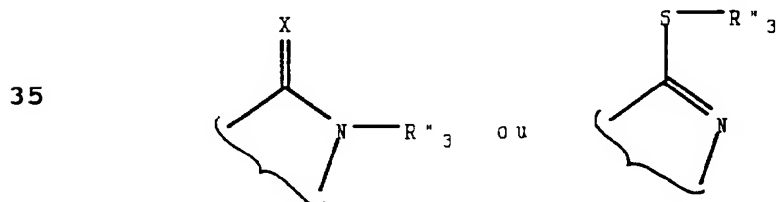


30

dans laquelle W a la signification indiquée à la revendication 1 pour R_5 à l'exception de l'atome d'hydrogène et un radical alkyle substitué par un radical hydroxyle éventuellement estérifié, étherifié ou protégé et P représente un
 35 groupement protecteur de OH ou un radical tel que $-\text{O-P}$ représente un radical hydroxyle étherifié et R'_3 et R_4 ont la signification indiquée ci-dessus, pour obtenir un produit de formule (VIII) :

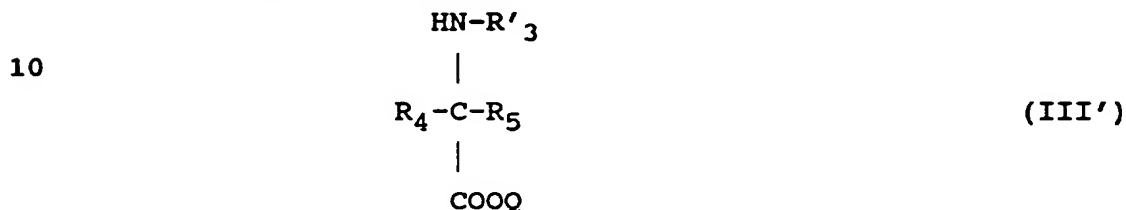


- 10 dans laquelle X, R₁, R₂, R'₃, R₄, W et P ont la signification indiquée ci-dessus,
 produit de formule (VIII) dont si nécessaire et si désiré,
 l'on peut libérer de OP le radical OH que l'on peut alors si
 nécessaire et si désiré, estérifier ou transformer en radical
 15 halogène, produits de formules (IV) et (VIII) que, si néces-
 saire ou si désiré l'on soumet à l'une quelconque ou plu-
 sieurs des réactions suivantes, dans un ordre quelconque :
 a) réaction d'élimination des éventuels groupements protec-
 teurs que peut porter R'₃ ;
 20 b) réaction d'hydrolyse du groupement >C=NH en fonction
 carbonyle et le cas échéant transformation du groupement >C=S
 en groupement >C=O ;
 c) réaction de transformation du ou des groupements >C=O en
 groupement >C=S ;
 25 d) action sur les produits de formule (IV) ou (VIII) dans la-
 quelle R'₃ représente un atome d'hydrogène, et après hydro-
 lyse du groupement >C=NH en fonction carbonyle d'un réactif
 de formule Hal-R''₃ dans laquelle R''₃ a les valeurs de R'₃ à
 l'exception de la valeur hydrogène et Hal représente un atome
 30 d'halogène pour obtenir des produits de formules (I) et (I_a)
 et tels que définis à la revendication 1, dans laquelle le
 groupement -A-B- représente le groupement

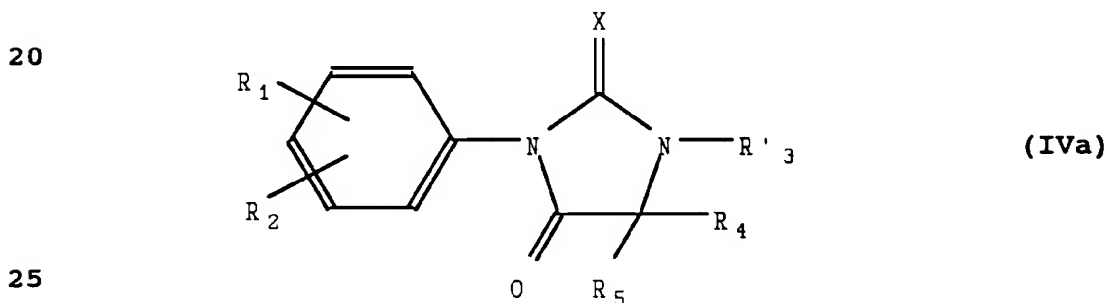


dans lesquels R''_3 a la signification indiquée précédemment puis, si désiré, action sur ces produits, d'un agent d'élimination des éventuels groupements protecteurs que peut porter R''_3 ou le cas échéant, action d'un agent d'estérification, 5 d'amidification ou de salification,

soit l'on fait agir en présence d'une base tertiaire un produit de formule (II) tel que défini ci-dessus, avec un produit de formule (III') :



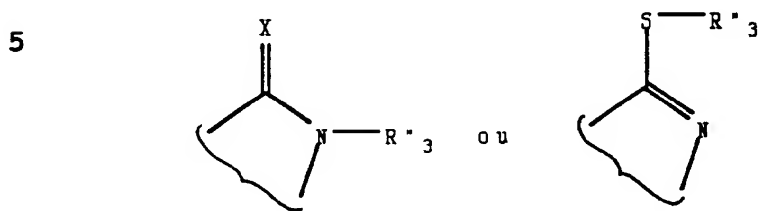
dans laquelle R'_3 , R_4 et R_5 ont la signification indiquée ci-dessus et Q représente soit un atome de métal alcalin ou un radical alkyle renfermant de 1 à 6 atomes de carbone, pour obtenir un produit de formule (IVa) :



dans laquelle X, R_1 , R_2 , R'_3 , R_4 et R_5 ont la signification indiquée ci-dessus, que si désiré l'on soumet à l'une quelconque ou plusieurs des réactions suivantes, dans un ordre 30 quelconque :

- a) réaction d'élimination des éventuels groupements protecteurs que peut porter R'_3 ;
- b) réaction de transformation du ou des groupements $>\text{C}=\text{O}$ en groupement $>\text{C}=\text{S}$ ou le cas échéant du groupement $>\text{C}=\text{S}$ en groupement $>\text{C}=\text{O}$; 35
- c) action sur les produits de formule (IVa) dans laquelle R'_3 représente un atome d'hydrogène, d'un réactif de formule $\text{Hal-R}''_3$ dans laquelle R''_3 a les valeurs de R'_3 à l'exception

de la valeur hydrogène et Hal représente un atome d'halogène pour obtenir des produits de formule (I) dans laquelle le groupement -A-B- représente le groupement



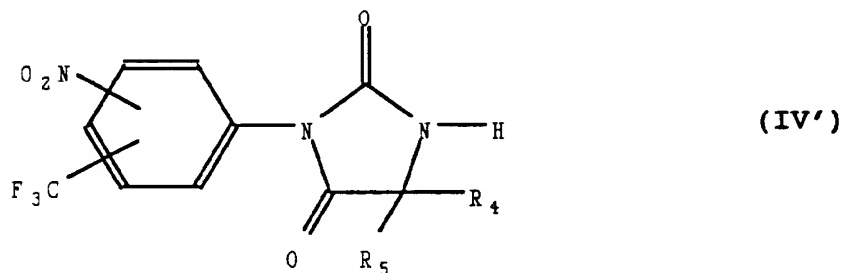
10

dans lesquels R''_3 a la signification indiquée précédemment puis, si désiré, action sur ces produits, d'un agent d'élimination des éventuels groupements protecteurs que peut porter R''_3 ou le cas échéant, action d'un agent d'estérification,

15 d'amidification ou de salification,

soit l'on fait agir un réactif de formule Hal- R''_3 dans laquelle Hal et R''_3 ont les valeurs indiquées précédemment sur un produit de formule (IV') :

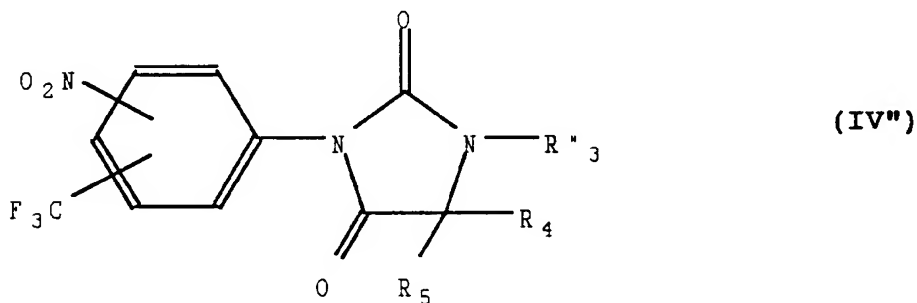
20



25

pour obtenir un produit de formule (IV'') :

30



35

produit de formule (IV'') que, si nécessaire ou si désiré l'on soumet à l'une quelconque ou plusieurs des réactions

suivantes dans un ordre quelconque :

a) réaction d'élimination des éventuels groupements protecteurs que peut porter R''_3 puis le cas échéant action d'un agent d'estérification, d'amidification ou de salification ;

5 b) réaction de transformation du ou des groupements $>C=O$ en groupements $>C=S$.

8) A titre de médicaments, les produits de formules (I) et (I_a) telles que définies aux revendications 1 à 6, pharmaceutiquement acceptables.

10 9) A titre de médicaments, les produits suivants :

- 3-(4-cyano 3-(trifluorométhyl) phényl) 5,5-diméthyl 2,4-dioxo 1-imidazolidinacétonitrile,

- 4-(4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-(2-fluoroéthyl) 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,

15 - 4-(4,4-diméthyl 2,5-dioxo 3-(2,2,2-trifluoroéthyl) 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,

- 4-(4,4-diméthyl 3-(2-fluoroéthyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile.

10) A titre de médicaments, les produits de formule (I)

20 suivants :

- 2-(trifluorométhyl) 4-(4-(hydroxyméthyl) 4-méthyl 2,5-dioxo 1-imidazolidinyl) benzonitrile,

- 4-(3,4-diméthyl) 4-(hydroxyméthyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,

25 - 2-(trifluorométhyl) 4-(4-(hydroxyméthyl) 3,4-diméthyl 2,5-dioxo 1-imidazolidinyl) benzonitrile,

- 4-(2,5-dioxo 3-(2-fluoroéthyl) 4-(hydroxyméthyl) 4-méthyl 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,

30 - 1,5-diméthyl 5-(hydroxyméthyl) 3-(4-nitro 3-(trifluorométhyl) phényl) 2,4-imidazolidinedione.

11) A titre de médicaments, les produits de formule (I_a) suivants :

- 4-(4-(fluorométhyl) 3,4-diméthyl) 2,5-dioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,

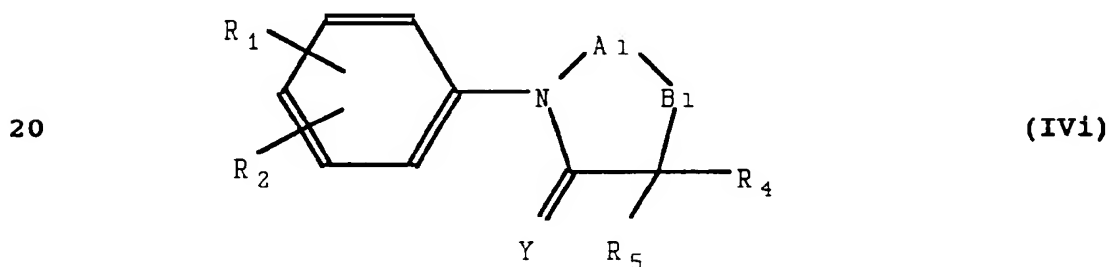
35 - 4-(3,4-diméthyl) 4-(fluorométhyl) 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,

- 4-(2,5-dioxo 3-(2-fluoroéthyl) 4-(4-(fluorométhyl) 4-méthyl 1-imidazolidinyl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile,

- 4-(2,4-dioxo 1,3-diazaspiro(4.4)nonan-3-yl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile
- 4-(2,4-dioxo 1-(2-fluoroéthyl) 1,3-diazaspiro(4.4)nonan-3-yl) 2-(trifluorométhyl) benzonitrile
- 5 - 1,5-diméthyl 5-(fluorométhyl) 3-(4-nitro 3-(trifluorométhyl) phényle) 2,4-imidazolidinedione
- 3-(4-cyano 3-(trifluorométhyl) phényle) 2,4-dioxo 5-(fluorométhyl) 5-méthyl 1-imidazolidinacétonitrile
- 4-(4,4-bis-(fluorométhyl) 3-méthyl 5-oxo 2-thioxo 1-imidazolidinyl 2-(trifluorométhyl) benzonitrile.

12) Les compositions pharmaceutiques contenant, à titre de principe actif, l'un au moins des médicaments tels que définis à l'une quelconque des revendications 8 à 11.

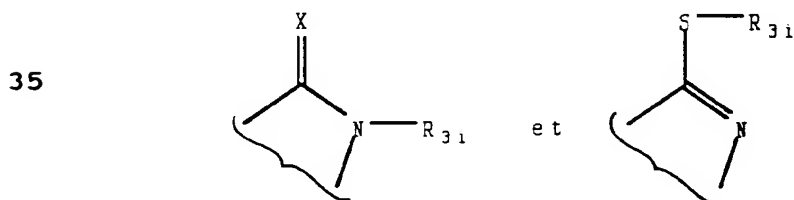
13) A titre de produits industriels nouveaux, les produits de formule (IVi) :



25 dans laquelle R_1 , R_2 , R_4 , R_5 et Y ont les significations indiquées à la revendication 1 et le groupement :



est choisi parmi les radicaux :



dans lesquels X représente un atome d'oxygène ou de soufre et R_{3i} est choisi parmi les valeurs de R_3 comportant une fonction réactive protégée.

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLE

**RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIRE**
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

N° d'enregistrement
national

FA 494365
FR 9400042

| DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS | | Revendications concernées de la demande examinée |
|--|--|---|
| Catégorie | Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes | |
| X | PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2, no. 15 (C-77) 31 Janvier 1978 & JP-A-52 113 965 (NIPPON SODA K.K.) 24 Septembre 1977 * abrégé * | 1 |
| X | --- PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2, no. 148 (C-78) 9 Décembre 1978 & JP-A-53 112 875 (SUMITOMO KAGAKU KOGYO K.K.) 2 Octobre 1978 * abrégé * | 1 |
| X | --- PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 3, no. 3 (C-33) 16 Janvier 1979 & JP-A-53 124 267 (SUMITOMO KAGAKU KOGYO K.K.) 30 Octobre 1978 * abrégé * | 1 |
| X | --- PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 3, no. 50 (C-44) 27 Avril 1979 & JP-A-54 027 564 (SUMITOMO KAGAKU KOGYO K.K.) 1 Mars 1979 * abrégé * | 1 |
| X | --- GB-A-997 037 (I.C. LTD) * page 1, ligne 51 - ligne 54; revendication 4 * | 1 |
| X | --- US-A-4 093 444 (C. CLAPOT ET AL) * exemples 31-36 * | 1 |
| X | --- US-A-4 753 957 (HAK-FOON CHAN) * colonne 3, lignes 22-23, 26-33, 37-41 * | 1 |
| X | --- DE-C-10 32 258 (KALIE-CHEMIE A.G.) * exemple 6 * | 1 |
| | --- -/-- | |
| Date d'achèvement de la recherche | | Examineur |
| 6 Septembre 1994 | | Frelon, D |
| <p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p> | | |

2

EPO FORM 1503 (01.92) (P04C13)

| DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS | | Revendications concernées de la demande examinée |
|--|--|---|
| Catégorie | Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes | |
| X | DE-A-25 40 872 (BASF A.G.) * exemples 1-2 * | 1 |
| X | FR-A-2 024 141 (SUMITOMO CHEM. CO., LTD) * exemples * | 1 |
| X | FR-A-2 117 527 (SUMITOMO CHEM. CO., LTD) * exemples 9,21,26,34 * | 1 |
| X,D | EP-A-0 091 596 (CELAMERCK GMBH & CO. K.G.) * page 15; exemple 5; tableau I * | 1 |
| X | BE-A-884 897 (F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE) * page 2 - page 3 * | 1,8,12 |
| X | EP-A-0 001 813 (F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO.) * exemples 1-5 * | 1,8,12 |
| X | EP-A-0 017 976 (F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO.) * exemples 1-5,7 * | 1,8,12 |
| X,D | EP-A-0 494 819 (ROUSSEL-UCLAF) * exemples 7-15,18-29,31-57; pages 28-29 * | 1,8,12 |
| A,D | FR-A-2 329 276 (ROUSSEL-UCLAF) * le document en entier * | 1,8,12 |
| A,D | EP-A-0 305 270 (ROUSSEL-UCLAF) * le document en entier * | 1,8,12 |
| E | EP-A-0 578 516 (ROUSSEL-UCLAF) * le document en entier * | 1,8,12 |
| E | EP-A-0 580 459 (ROUSSEL-UCLAF) * le document en entier * | 1,8,12 |
| | | |
| Date d'achèvement de la recherche | | Examineur |
| 6 Septembre 1994 | | Frelon, D |
| <p>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p> | | |

2

EPO FORM 1503 (04.92) (P04C13)